



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**¿ES NECESARIO CONTINUAR DISMINUYENDO LOS CORTES DE TSH EN EL
TAMIZAJE DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO?**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. CLARIBEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología

DRA. CLAUDIA MONTSERRAT FLORES ROBLES

Asesora de Tesis y Metodológica



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

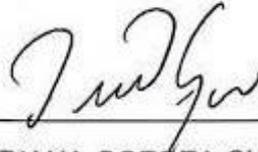
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**¿ES NECESARIO CONTINUAR DISMINUYENDO LOS CORTES DE TSH EN EL
TAMIZAJE DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO?**



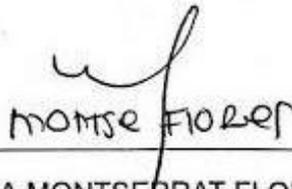
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. CLAUDIA MONTSERRAT FLORES ROBLES

Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. CLAUDIA MONTSERRAT FLORES ROBLES

Asesor (a) metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Dedicatoria

A mis padres, por ser la luz que guía mi existencia, que con su amor y apoyo incondicional he logrado alcanzar todos mis sueños.

A mis hermanos, por ser mis mejores amigos y el motor de mi vida. Son el mejor regalo que Dios me ha otorgado.

A mi amor, por apoyarme en los momentos más difíciles de esta larga carrera y por brindarme todo el cariño del mundo.

A mis abuelos, que, aunque no se encuentran con nosotros, nunca olvidaré lo mucho que me consentían en vida.

A mis mejores amigos, quienes conocí en este bello camino y me acompañaron a superar todas las adversidades.

Los amo eternamente.

Especialmente a mi asesora de tesis, Dra. Montse, por su tiempo y dedicación a este proyecto, gracias.

A todos mis maestros y al Instituto por darme la oportunidad de formarme con los mejores.

Índice

Resumen del proyecto	5
Abstract	6
Antecedentes:	7
Tamizaje neonatal de Hipotiroidismo congénito	7
Cortes de TSH en tamizaje neonatal	8
Consecuencias de disminuir cortes de TSH en los programas de tamizaje	9
Recomendaciones internacionales de tamizaje	10
Tamizaje en México	10
Hipertirotropinemia neonatal	11
Desenlaces neurocognitivos en RN con elevación discreta de TSH	12
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Objetivos	14
Material y métodos	15
Resultados	20
Discusión	24
Conclusiones	27
Bibliografía	28

Resumen del proyecto

Antecedentes: La mayoría de los programas de tamizaje de Hipotiroidismo Congénito (HC) utilizan la medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) para detectar HC primario. El punto de corte óptimo de TSH en sangre aún es controversial. En las últimas décadas, muchos países han reportado una incidencia duplicada de HC al disminuir los cortes de TSH.

Objetivos: El objetivo principal será describir los desenlaces de RN tamizados en el instituto entre el 2018 y 2019 con una TSH en sangre total entre 5 y 10 mUI/ml en el tamiz neonatal (TN). El objetivo secundario, comparar la tasa de detección y de falsos positivos (FP) utilizando un corte de TSH de 5 mUI/ml contra un corte de 10 mUI/ml.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluirán todos los RN tamizados en el instituto entre enero del 2018 y diciembre del 2019. Se documentarán a partir del expediente electrónico los RN con un resultado de TSH en sangre total entre 5 y 10 mUI/ml y los resultados de las pruebas confirmatorias realizadas. Se obtendrá el número de casos de HC e hipertirotropinemia neonatal detectados, el número de resultados falsos positivos (FP), el número de RN que requirió tratamiento con levotiroxina (LT4), así como el número de casos que continúan con tratamiento posterior a los 2 años de edad.

Resultados: De los 5789 RN incluidos, 80 (1.38%) presentaron un resultado de TSH en sangre total (papel filtro) entre 5 y 10 mUI/ml. Cinco RN (6.2%) requirieron inicio de tratamiento con LT4, 3 por diagnóstico de HC primario y 2 por hipertirotropinemia persistente HPP (TSH >10 mUI/ml y T4 libre >0.8 ng/dl). De los 75 RN restantes (93.7%), 11 RN (13.7%) se clasificaron como hipertirotropinemia transitoria, uno como hipotiroxinemia transitoria del RN y 63 pacientes (78.7%) se trataron de casos FP. La tasa de FP con el corte de TSH de 5 mUI/ml fue de 1.3% (78 casos) versus 0.05% (3 casos) con el corte de 10 mUI/ml.

Conclusiones: Disminuir el corte de TSH de 10 a 5 mUI/ml incrementa la tasa de detección de HC confirmados, así como el número de resultados falsos positivos. La mayoría de los nuevos casos detectados representan HC de menor severidad, en los que las consecuencias para el desarrollo neurocognitivo, así como el beneficio del tratamiento con LT4 es incierto.

Abstract

Background: Most Congenital Hypothyroidism (CH) screening programs use thyroid-stimulating hormone (TSH) to detect primary CH. The optimal cut-off of whole blood TSH is controversial. In recent decades, many countries have reported a double incidence of CH by lowering TSH cut-offs.

Objectives: The principal purpose is to describe the outcomes of screened newborns in the institute between 2018 and 2019 with a whole blood TSH concentration of 5 to 10 mUI/ml in the neonatal screening program. The secondary objective is to compare the detection and false positives rates with a TSH cut-off of 5mUI/ml versus 10 mUI/ml.

Material and Methods: This was a retrospective cohort study. All newborns screened between January 2018 and December 2019 were included. Medical digital records will be analyzed and revised, searching all newborns with a whole blood TSH between 5 and 10 mUI/ml. Results of confirmatory serum tests, the total number of CH cases, false positives, number of newborns that required levothyroxine (LT4), and those who continue treatment after two years were registered.

Results: 5789 infants were screened in our institute between 2018 and 2019, only 80 (1.38%) babies had whole blood TSH between 5 to 10 mUI/ml. Five (6.2%) were treated with LT4, three were diagnosed with primary CH, and 2 with persistent hyperthyrotropinemia (treated with LT4 because they had presented TSH > 10 mUI/ml in follow-up). Of the remaining 75 patients (93.7%), 11 patients (13.7%) had transient hyperthyrotropinemia, one patient had transient hypothyroxinemia, and 63 (93.7%) babies were false positives. The false-positive rates with 5 mUI/ml TSH were 1.3% versus 0.05% while using 10mUI/ml TSH as cut off.

Conclusions: Lowering whole blood TSH cut-off concentration from 10 to 5 mUI/ml increases confirmed CH detection rates and the number of false positives. Most of the newly detected cases were mild CH, in which the neurocognitive development outcomes and the benefit of LT4 treatment are still uncertain.

Antecedentes:

El hipotiroidismo congénito (HC) es la anomalía endocrina más frecuente detectada en el tamizaje neonatal (TN). La incidencia reportada a nivel internacional es de 1 por cada 2,000 - 4,000 recién nacidos (RN) (1), en la mayoría de los casos se presenta de forma aislada, aunque puede estar asociado a defectos en otros órganos o sistemas. Afecta con mayor frecuencia a pacientes femeninos con una relación 2:1 del desarrollo de los programas de TN, solo el 10% de los niños con HC severo eran diagnosticados antes del primer mes de vida (2). La falta de detección y tratamiento oportuno del HC está asociada a resultados adversos en el neurodesarrollo. El TN ha permitido eliminar casi por completo la discapacidad intelectual grave que ocurría hasta en el 28% de las personas con HC antes del inicio de los programas de tamizaje (3).

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 tiroideas) o por una alteración en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis) (4). En México se ha reportado que el 57% de los casos detectados por TN se deben a ectopia tiroidea, el 36% a agenesia tiroidea y el 7% a dishormogénesis (5). El HC central, representa menos del 5% de los casos, con una incidencia reportada de 1:16,000 a 1:21,600 RN, y ocurre cuando la hormona estimulante de la tiroides (TSH) no consigue estimular correctamente a una glándula tiroidea normal, por alteraciones a nivel hipofisario o hipotalámico; se manifiesta con niveles normales o bajos de TSH a pesar de concentraciones bajas de hormonas tiroideas (6). Se consideran casos de HC transitorios, aquellos casos en los que después de dar tratamiento hasta los 3 años de edad y tras 4 semanas del retiro del tratamiento con LT4 presenta función tiroidea normal (TSH <6 mUI/ml), siendo reportado hasta en el 71% de los casos. Aquellos casos que continúan requiriendo LT4 posterior a los 3 años de vida se consideran casos permanentes (7).

Tamizaje neonatal de Hipotiroidismo congénito

El primer programa de TN de HC, se realizó en Quebec en 1974 (2), seguido por los Estados Unidos en 1975. Desde el inicio de los programas de TN, la incidencia de HC primario incrementó rápidamente de 1:7,000 a 1:3,500 de los RN (8). En las últimas décadas muchos países han reportado un incremento en la incidencia de HC, lo cual

se ha asociado a la disminución paulatina de los cortes de TSH utilizados y al incremento del número de nacimientos prematuros (9).

El TN inició en México en 1973 y en 1976 se introdujo la detección de HC, sin embargo fue en 1986 cuando se estableció un programa que inició en la Ciudad de México y se fue extendiendo a todo el país. En 1996 se emitió en el Diario Oficial de la Federación la Norma Técnica no. 321 para la prevención del retraso mental producido por HC, la cual hace obligatoria la determinación de esta enfermedad en todos los RN mexicanos (10).

Actualmente la mayoría de los programas de tamizaje a nivel mundial utilizan la medición de TSH ya que es la hormona más sensible para detectar HC primario (11,12). El punto de corte óptimo de TSH en sangre aún es controvertido. En las últimas décadas, muchos países han reportado una incidencia duplicada de HC al disminuir los cortes de TSH de 20 - 25 mUI/ml a 6 - 10 mUI/ml (8). Algunos autores sugieren que los nuevos casos detectados corresponden a casos transitorios o de menor severidad en donde el beneficio del tratamiento a largo plazo no es tan claro (3,13). Disminuir los cortes de TSH incrementa la sensibilidad de las estrategias de tamizaje, sin embargo también incrementa el número de falsos positivos (3).

Cortes de TSH en tamizaje neonatal

El programa de tamizaje de Canadá, utiliza un corte de TSH de 15 mUI/ml desde 1990; a partir del año 2001, se disminuyó el corte de TSH a 5 mUI/ml para todas las muestras tomadas después de los 14 días de vida, continuando en 15 mUI/ml para los primeros días, con ello no hubo incremento significativo en los casos más severos (disgenesias tiroideas) sin embargo, hasta el 86% de los casos leves detectados (predominantemente desórdenes funcionales) fueron HC permanentes (14).

El programa nacional de tamizaje del Reino Unido (UKNSPC) utiliza 10 mUI/ml como corte de TSH en sangre total, sin embargo, algunos centros del Reino Unido, han establecido de forma local, cortes de TSH menores, la mayoría entre 5 y 10 mUI/ml (15). Países como Irlanda se han mantenido sin cambios en el corte de TSH (8 mUI/ml) durante los últimos 37 años. El tamizaje realizado en Irlanda, se realiza entre 72 y 120 horas después del nacimiento, en aquellos RN en los que se reporta una TSH > 15

mU/ml, se solicita TSH sérica y T4 libre (T4L); mientras que si la TSH se encuentra entre 8 y 15 mUI/ml se solicita una segunda muestra (1).

Consecuencias de disminuir cortes de TSH en los programas de tamizaje

Corbetta et al. (2009) reportaron que disminuir los cortes de TSH de 20 mUI/ml a 10 mUI/ml en 629,042 RN de Lombardía, Italia entre 1999 al 2005, incrementó la tasa de detección de HC; encontrando 435 casos con HC en el periodo de estudio, de los cuales 45% no habrían sido diagnosticados con el corte de TSH de 20 mUI/ml (2). Otros estudios como el de Mengreli et al. (2010) realizado en Grecia entre el 2000 al 2002, también encontró que si se utilizara el corte anterior de 20 mUI/ml en lugar del corte actual de 10 mUI/ml, el 28% de los casos de HC no serían diagnosticados; y en el seguimiento de estos pacientes adicionales con HC, el 88.7% se trataron de casos de HC permanentes (16).

McGrath et al. (2018) encontró que de los 1,063 RN con diagnóstico de HC detectados entre 2,361,174 RN tamizados en Irlanda, el 3.1% presentaron una TSH entre 8 - 9.9 mUI/ml, de los cuales el 43% se trataron de casos de HC permanentes; Mitrovic et al. (17) realizó un estudio en Serbia durante el periodo de 1983 al 2014 donde evaluó a 1,547,122 RN tamizados considerando 4 cortes de TSH: 30, 15, 10 y 9 mUI/ml; al comparar el efecto de reducir el corte de TSH de 10 mUI/ml versus 9 mUI/ml, se encontraron 19 casos nuevos de HC, de los cuales el 21% fueron casos permanentes.

Korada et al. (2009) analizaron la disminución de los cortes de TSH de 10 a 6 mUI/ml en 65,446 RN tamizados en la región Noreste de Inglaterra en el periodo de 2005 - 2007, donde se detectaron 67 casos con TSH entre 6.1 - 10 mUI/ml de los cuales se confirmaron solo 2 casos de HC que requirieron manejo con LT4; reportándose un incremento en los casos falsos positivos hasta en un 126% (13).

Se ha sugerido que el aumento en los casos de HC detectados al disminuir los cortes de TSH probablemente refleja la identificación de casos de menor severidad y transitorios; muchos de ellos se presentan especialmente en la población de RN prematuros o de peso bajo al nacimiento. Un estudio recientemente publicado por Knowles et al. (18) que evaluó el programa de TN en el Reino Unido entre el 2011 -

2012, reportó que hasta de los 488 RN diagnosticados con HC durante el periodo de estudio, el 21.8% (137 RN) de los casos se trataron de casos transitorios.

Recomendaciones internacionales de tamizaje

Actualmente la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) recomienda realizar un TN para la detección de HC con la medición de TSH en sangre total en papel filtro entre las 48 y 72 h de vida, en el caso de un resultado de TSH > 40 mUI/ml se recomienda el inicio de tratamiento sin esperar el resultado del perfil tiroideo (PT) el cual se deberá tomar inmediatamente. Si la TSH es < 40 mUI/ml se espera el resultado del PT. Se recomienda realizar un segundo TN en papel filtro a las 2 semanas de vida o en las 2 semanas posteriores al primer TN en aquellos RN de alto riesgo: prematuros, con peso bajo al nacimiento, críticamente enfermos, nacimientos múltiples y cuando la primera toma se recolecte antes de las primeras 24 h de vida (12). De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría (AAP) considera mismo corte de TSH que la ESPE, acompañada de T4 baja en sangre total capilar en papel filtro con el que se confirma el diagnóstico de HC, por lo que se deberá iniciar tratamiento inmediato posterior a la toma del PT (19).

Tamizaje en México

En México, de acuerdo con el lineamiento técnico de la secretaría de salud: «Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo» la detección de HC, se debe realizar mediante la determinación de TSH en gotas de sangre total recolectadas en papel filtro entre las 72 horas y los 5 días de vida. En el caso de los RN prematuros, se recomienda la toma de una segunda muestra entre las semanas 2 y 4 de vida en las siguientes circunstancias: RN pretérmino < 34 semanas de gestación (sdg), peso al nacer <2,000 g, gemelos, neonatos críticamente enfermos, con síndrome de down u otros síndromes genéticos, transfusión de concentrados eritrocitarios o exanguino-transfusión (20). De acuerdo con las guías de práctica clínica (CENETEC), para la prevención, detección y diagnóstico de HC, una TSH en sangre total en papel filtro < 10 mUI/ml se considera TN negativo. Una TSH entre 10 y 20 mUI/ml se considera un cribado dudoso y se recomienda repetir TSH en papel filtro; si la TSH persiste >10 mUI/ml, se recomienda realizar PT. Si la TSH en sangre total en papel filtro es ≥ 40 mUI/ml o ≥ 20 mUI/ml con T4 baja, se recomienda

inicio de tratamiento inmediato sin necesidad de esperar el resultado de PT. Una TSH de 20 - 40 mUI/ml se considera un TN positivo y se deberá realizar PT lo antes posible para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento (10). En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes se utiliza un corte de TSH de 5 mUI/ml desde el 2015, sin embargo aún no se conoce si utilizar este corte es mejor a utilizar el corte nacional de 10 mUI/ml.

Hipertirotropinemia neonatal

Se define como la elevación aislada de TSH (6 - 20 mUI/ml) con concentraciones de T4L en rangos normales para la edad, y se considera transitoria si se resuelve en las primeras 6 semanas de vida y se presenta con mayor frecuencia en RN prematuros, con peso bajo al nacimiento y con síndrome de Down. La ESPE recomienda el inicio de tratamiento si la TSH es > 20 mUI/ml y la T4L es normal; si la TSH está entre 6 - 20 mUI/ml con T4L normal, se sugiere realizar estudio de imagen para establecer el diagnóstico; reevaluar 2 semanas después sin tratamiento o bien, inicio de tratamiento y realizar prueba de retiro posterior a los 2-3 años de edad (12). La AAP (12,19) recomienda iniciar tratamiento en aquellos RN en los que la hipertirotropinemia sea persistente, principalmente cuando las concentraciones de TSH sean > 10 mUI/ml. En los casos en que se decide el inicio de tratamiento se recomienda una evaluación a los 3 años de vida para el retiro del mismo (21).

Al reducir los cortes de TSH se han identificado un incremento en el número de casos de hipertirotropinemia neonatal. Un estudio reciente realizado por Jones et al. (2018) en Escocia, analizó la base de datos de HC entre 2004 - 2014, encontrando que de los 304 pacientes, 26 niños (8.6%) fueron diagnosticados con HC con TSH entre 8 - 9.9 mUI/ml (15). En un estudio de Korada et al. (2009) menciona que de 67 pacientes analizados con TSH en papel filtro entre 6.1- 10 mUI/ml, se reportaron 4 casos (6%) de hipertirotropinemia neonatal (13) y en un estudio realizado en Lombardía, Italia por Rabbiosi et al. del 2012, tras analizar a 422 pacientes con TN con TSH en 10 mUI/ml se reportan 84 pacientes con HC y de ellos, 27.4% (23 casos) también mostraron hipertirotropinemia persistente (22).

Desenlaces neurocognitivos en RN con elevación discreta de TSH

Los límites de detección de TSH han disminuido en gran medida, sin embargo aún no está claro si los RN con elevación discreta de TSH están en riesgo de deterioro neurocognitivo al no recibir tratamiento. Un estudio epidemiológico realizado en Australia por Lain et al. (2016) informó una asociación entre los malos resultados educativos y los niveles de TSH detectados en el TN, donde los pacientes con una TSH entre la percentil 99.5 y 99.9 (entre 9 y 14 mUI/ml) presentaron un riesgo de hasta el 60% de obtener resultados menores al puntaje nacional en aritmética, y reportaron que el 8.3% de los niños con este corte cursaron con alteraciones en el neurodesarrollo, mientras que aquellos con una TSH < percentila 75 se reportaron en un 4.3%, sin embargo existieron factores de confusión como la insuficiencia de yodo en la madre y la inclusión de RN prematuros (23). Otro estudio realizado en Bélgica (24) por Trumpff et al. estudiaron a niños de entre 4 - 6 años tamizados en el 2008, 2009 y 2010, a quienes se realizaron test cognitivos en 311 y 284 evaluaciones motoras, y detectaron una correlación entre TSH > 10 mUI/ml e IQ verbal más bajo y sin encontrar asociación entre los niveles de TSH y el desarrollo psicomotor. En Nueva Zelanda, West et al. (25), en el 2020, realizaron un estudio donde participaron niños de 6 - 12 años con TN tomados entre las 48-72 horas de vida con TSH igual o > 15 mUI/ml; y se compararon con el grupo control que consistía en los hermanos de entre 6-16 años de edad con TN al nacimiento con TSH < 7 mUI/ml; concluyó que los incrementos de TSH no estuvieron asociados con la magnitud en las escalas de IQ, sin encontrar efectos neurocognitivos negativos a largo plazo.

Con base en lo anterior citado, surge la necesidad de conocer si en nuestro medio el disminuir el corte de TSH en el programa de tamizaje neonatal, incrementa la tasa de detección de HC, y sobre todo, si contribuye a detectar casos con alto riesgo de secuelas en el neurodesarrollo a largo plazo.

Planteamiento del problema

El HC es una entidad frecuente, siendo la primera causa de retraso mental prevenible, las estadísticas a nivel internacional reportan que en las últimas décadas han aumentado de manera importante el número de casos. Muchos autores coinciden en que este importante crecimiento se debe en gran parte a la detección de casos de menor severidad con las nuevas estrategias de tamizaje, específicamente a la disminución en los cortes de TSH, muchos países han reportado una duplicación de la incidencia de hipotiroidismo congénito al disminuir sus cortes de TSH de 20 - 25 mUI/ml a 6 - 10 mUI/ml, la disminución del punto de corte ha generado controversia, debido a que algunos autores señalan que los nuevos casos detectados corresponden a casos transitorios o de menor severidad y que los beneficios a largo plazo del diagnóstico y tratamiento temprano en el desarrollo neurocognitivo no son tan claros, por otro lado, la disminución de los cortes de TSH sí incrementa considerablemente la carga laboral y económica de los programas de tamizaje. Existe controversia internacional sobre cuál es el corte de TSH recomendado para incrementar la eficacia de los programas de tamizaje.

Justificación

A nivel nacional, la incidencia de HC es de 1:1,900 RN, considerablemente mayor que la incidencia mundial. Existe controversia nacional e internacional sobre cuál es el corte de TSH más apropiado. En México el lineamiento técnico para la Detección, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de los Errores Innatos del Metabolismo de la Secretaría de Salud publicado en 2010 y actualizado en 2015, recomienda utilizar un corte de TSH de 10 mUI/ml en sangre total. Algunos programas han decidido reducir sus cortes de TSH, en el del instituto Nacional de Perinatología el corte de TSH se redujo de 10 a 5 mUI/ml en el 2015, sin embargo se desconoce si esta disminución mejora la eficacia del programa de tamizaje y aún no existe evidencia suficiente para recomendar disminuir este corte a nivel nacional. Estudios que nos ayuden a conocer los desenlaces a corto y largo plazo de aquellos niños con un resultado de tamizaje entre 5 y 10 mUI/ml, serán de gran utilidad para saber si esta reducción de los cortes está justificada.

Objetivos

Objetivo general

Describir los desenlaces de aquellos neonatos tamizados en el instituto entre el 2018 y 2019 con un resultado de TSH en sangre total entre 5 y 10 mUI/ml en el TN.

Objetivos específicos

- Describir la proporción de RN tamizados entre enero del 2018 y diciembre del 2019 con un resultado de TSH en sangre total entre 5 - 10 mUI/mL.
- Describir el número de casos de HC y de hipertirotropinemia neonatal persistente o transitoria detectados entre los niños con un resultado de TSH en TN entre 5-10 mUI/ml.
- Describir el número de RN en la población de estudio que requirió tratamiento con LT4 y que continúan recibiendo el tratamiento posterior a los 2 años de vida.
- Comparar la tasa de detección y de falsos positivos con un corte de TSH de 5 mUI/ml versus un corte de 10 mUI/ml en la misma población de estudio.

Material y métodos

Diseño y tipo de estudio

Se trata de un estudio de tipo cohorte retrospectivo.

Población del estudio

Se incluirán todos los neonatos nacidos en el instituto entre enero del 2018 y diciembre del 2019 cubiertos en el programa de tamizaje metabólico institucional.

Criterios de selección

Neonatos que cuenten una toma de tamizaje entre el segundo y séptimo día de vida de acuerdo con las recomendaciones nacionales de TN.

Criterios de exclusión

- Toma del primer tamiz metabólico antes de las primeras 48 horas de vida.
- Neonatos finados antes de completar pruebas confirmatorias del programa de tamiz neonatal.
- 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.

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.

Universo de trabajo

Expedientes clínicos de neonatos que fueron tamizados en el Instituto Nacional de Perinatología entre enero 2018 y diciembre 2019.

Tiempo de ejecución

El grupo de investigadores estima llevarlo a buen fin en un lapso de 6 meses.

Procedimientos

En el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” se realiza la medición simultánea de T4 y TSH en sangre total recolectada mediante toma de sangre de talón en papel filtro entre el segundo y quinto día de vida. Entre el año 2018 y 2019, el corte de TSH establecido en sangre total era de 5 mUI/ml. Todo neonato con un resultado de TSH > 5 mUI/ml es llamado para una toma de PT que incluye la medición de TSH, tiroxina libre (T4L) y triyodotironina total (T3).

Aquellos neonatos con un resultado de tamizaje positivo y una TSH sérica >20 mUI/ml y/o T4L baja (<0.8 ng/ml) se clasifican como HC e inician tratamiento con LT4. Aquellos con TSH <6 mUI/ml y T4L normal, se clasifican como falsos positivos (función tiroidea normal). Aquellos RN con un resultado de TSH entre 6 y 20 mUI/ml y T4L normal se clasifican como hipertirotropinemia neonatal y se les realiza un segundo PT con 2 semanas de diferencia entre ellos para clasificarlos como hipertirotropinemia neonatal transitoria o persistente; aquellos con TSH persistentemente arriba de 10 mUI/ml se clasifican como HC y se les inicia tratamiento con LT4. Aquellos neonatos con HC que durante el seguimiento no requieren incrementos de dosis de LT4, ni presentan TSH séricas >10 mUI/ml al estar tratados con LT4 son candidatos a una prueba de retiro entre los 2 - 3 años de edad para clasificarlos como HC permanente o transitorio. Si la TSH sérica se eleva a más de 10 mUI/ml durante la prueba de retiro de tratamiento se clasifican como HC permanentes; aquellos con TSH <6 mUI/ml posterior a prueba de retiro como HC transitorios y aquellos con TSH entre 6 y 10 mUI/ml posterior a prueba de retiro son clasificados como hipertirotropinemia neonatal persistente o hipotiroidismo subclínico. Pacientes que requieren incrementos frecuentes de LT4 o presentan elevación de TSH >10 mUI/ml durante el tratamiento con LT4 o cuenta con gammagrama tiroideo sugerente de disgenesia tiroidea son clasificados como HC permanentes.

Se identificarán todos los RN del programa institucional con un resultado de TSH en sangre total entre 5 y 10 mUI/ml. Se recopilarán del expediente electrónico variables demográficas tales como peso al nacer, género, SDG, patología tiroidea materna,

malformaciones congénitas, embarazo múltiple, edad a la toma de TN y resultados de PT confirmatorio y subsecuentes.

Se identificarán aquellos neonatos en los que se realizó diagnóstico de HC o hipertirotropinemia neonatal o persistente. Se documentan aquellos neonatos que recibieron tratamiento con LT4 y en caso de ser así, se evaluará si continuaban recibiendo tratamiento posterior a los 2 años de vida.

Métodos de laboratorio empleados

Las concentraciones de TSH se miden 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 TSH los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron 5.6 y 16.1%, respectivamente, para una TSH de 14.8 mUI/ml con una sensibilidad analítica es de 2 mU/ml La toma del PT confirmatorio se realizó mediante la técnica de quimioluminiscencia en un analizador IMMULITE 2000 de tercera generación, el cual es un ensayo inmunométrico.

Análisis estadístico

Se realizó estadística 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. Se comparó la tasa de detección de HC y la tasa de falsos positivos al utilizar un corte de TSH de 5 y 10 mUI/ml. Todos los análisis estadísticos se realizarán con el software SPSS Statistics versión 24 y hojas de cálculo de Google Sheets.

Variables del estudio y definiciones

Tasa de detección de HC, Tasa de falsos positivos, TSH en papel filtro. Edad gestacional del RN, Hipotiroidismo congénito, Hipertirotropinemia neonatal transitoria, Hipertirotropinemia neonatal persistente.

- Tasa de detección de HC

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).

- TSH en papel filtro

Definición conceptual: Es la concentración de TSH total en sangre total.

Definición operacional: Es la concentración de TSH total, expresada en mUI/ml, medida en gotas de sangre total recolectadas mediante papel filtro y analizadas por el método de inmunofluorescencia en tiempo retardado (DELFI A).

Nivel de medición: cuantitativa continua (5 - 10 mUI/ml).

- Edad gestacional del RN

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), 25-42 SDG.

- Hipotiroidismo congénito

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

Definición operacional: Es el resultado de un tamizaje positivo y una TSH sérica >20 mUI/ml y/o T4 libre baja (<0.8 ng/ml), o en aquellos recién nacidos con TSH persistentemente arriba de 10 mUI/ml.

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

- Hipertirotropinemia neonatal

Definición conceptual: Diagnóstico de Hipertirotropinemia neonatal realizado mediante PT.

Definición operacional: Es la elevación de TSH entre 6 y 10 mUI/ml con T4 libre > 0.8 ng/dl. Se considera transitoria si la TSH disminuye a <6 mUI/ml posterior a la 4ª 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.

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.

Resultados

Durante enero del 2018 y diciembre del 2019 se tamizaron 6045 RN en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” en la Ciudad de México, se excluyeron 254 pacientes por tener un TN antes de las 48 horas de vida o posterior a los 7 días de vida y 2 RN por no contar con prueba confirmatoria sérica (perfil tiroideo) debido a defunción, cuidados paliativos o por no lograr ser localizados para acudir a estudio confirmatorio. Se detectaron 8 casos de HC primario durante el periodo de estudio, por lo que la incidencia de HC en este estudio fue de 1 por cada 724 nacidos vivos. La tabla 1 describe las características demográficas de los RN tamizados durante el episodio de estudio.

Tabla 1 . Características demográficas (n=5789)	
Género, Masculino, n (%)	2876 (49)
Edad gestacional, n (%)	
24-27 SDG	30 (0.5)
28-30 SDG	138 (2.3)
31-34 SDG	506 (8.7)
35-36 SDG	852 (14.7)
> 37 SDG	4263 (73.6)
Peso al nacer, n (%)	
<1500 g	215 (3.7)
1500 g-2500 g	628 (10.8)
>2500 g	4946 (85.4)
Días de vida al tamizaje, mediana (RIQ)	3 (3-4)
Antecedentes maternos, n (%)	
Enfermedad tiroidea	550 (9.5)
Nacimientos múltiples	551(9.5)
Vía de nacimiento, n (%)	
Vaginal	1953 (33.7)
Abdominal	3836 (66.2)
Malformaciones congénitas, n(%)	159 (2.7)
SDG: Semanas de gestación. RIQ: Rango intercuartil	

De los 5789 RN incluidos, 80 (1.38%) presentaron un resultado de TSH en sangre total (papel filtro) entre 5 y 10 mUI/ml. De los 80 RN, 5 (6.2%) requirieron inicio de tratamiento con LT4, 3 por diagnóstico de HC primario y 2 por diagnóstico de hipertirotropinemia persistente (ambos iniciaron LT4 por presentar durante el seguimiento una TSH >10 mUI/ml), Tablas 2 y 3. De los 75 RN restantes (93.7%), ninguno ameritó tratamiento

con LT4, 11 RN (13.7%) se clasificaron como hipertirotropinemia transitoria, 1 hipotiroxinemia transitoria del RN y 63 pacientes (78.7%) se trataron de casos falsos positivos.

Tabla 2. Características de los niños con hipertirotropinemia transitoria											
Paciente	Género	Peso del RN (Kg)	SDG	Día de toma de TN	TSH PF (mUI/ml)	T4 PF (ng/dl)	TSH sérica (mUI/ml)	T3 sérica (ng/dl)	T4L (ng/dl)	TSH sérica de control (mUI/ml)	T4L de control (ng/dl)
1	F	3,520	38	2	8,3	20,2	8,29	224	1,5	4,14	1,56
2	F	2,750	40	2	6,9	14	7,39	137	1,92	2,99	1,61
3	M	3,145	37	3	6,1	9,9	6,33	117	1,1	5,57	1,11
4	M	3,270	39	2	5,5	12,3	9,72	134	1,95	4,97	1,45
5	F	1,920	37	3	5	16,4	9,09	162	1,35	3,37	1,34
6	F	3,180	39	3	5,0	14,6	8,26	160	1,62	3,19	1,44
7	M	3,442	39	3	5,0	12,8	8,04	104	1,73	2,41	1,22
8	F	1,026	29	3	5,0	3,2	7,65	101	1,37	3,5	1,18
9	M	3,492	39	2	5,0	18,7	6,96	189	1,89	2,18	1,39
10	F	3,580	40	2	5,0	11,2	6,32	126	1,49	-	-
11	F	2,576	37	3	6	15	7,9	113	1,19	5,33	1,08

RN: Recién nacido. SDG: Semanas de gestación. PF: Papel filtro. TN: Tamiz neonatal.

Tabla 3. Características de los niños que requirieron tratamiento con LT4											
Paciente	Género	Peso del RN (Kg)	SDG	TSH PF (mUI/ml)	Día de toma de TN	T4 PF (ng/dl)	TSH sérica (mUI/ml)	T3 sérica (ng/dl)	T4L (ng/dl)	Edad en la última consulta	Diagnóstico
1	F	2,055	38	7,6	3	9,5	19,5	193	1,26	7 meses	Hipotiroidismo congénito primario
2	M	2,322	38	6,6	3	14	6,29	133	1,71	8 meses	Hipertirotropinemia persistente
3	M	690	28	6,0	5	9,2	15,8	77,1	1,53	2 años 10 meses	Hipotiroidismo congénito primario
4	F	2,685	37	5,4	2	17,0	22,0	101	0,94	2 años 4 meses	Hipotiroidismo congénito primario
5	M	3,278	39	5,0	3	6,7	7,78	100	1,43	1 año 8 meses	Hipertirotropinemia persistente

RN: Recién nacido. SDG: Semanas de gestación. PF: Papel filtro. LT4: Levotiroxina. TN: Tamiz neonatal.

De los 3 casos confirmados de HC primario (2 fueron del género femenino y 1 masculino). Dos fueron RN de término y 1 prematuro. Ninguno de los casos presentó concentraciones bajas de T4L al diagnóstico (<0.8ng/dl). Dos casos continúan recibiendo tratamiento con LT4 y 1 caso perdió seguimiento en la institución. Hasta el momento, en ninguno de los casos se ha realizado prueba de retiro de LT4 ya que aún

no cumplen los 3 años de edad, y ninguno cuenta con estudio de imagen (ultrasonido o gammagrama tiroideo al diagnóstico). Los dos casos de hipertirotropinemia neonatal tienen diagnóstico de trisomía 21 y continúan recibiendo tratamiento con LT4. La edad media de inicio de tratamiento en los HC e hipertirotropinemias fue de 18.2 días, con una dosis inicial media de 25 mcg/día, y en la última consulta de 32.5 mcg/día.

Comparación de la tasa de detección y de falsos positivos con un corte de TSH de 5 mUI/ml versus un corte de 10 mUI/ml.

La tasa de detección de HCP con un corte de TSH de 5 mUI/ml fue de 100%, encontrando 88 RN positivos (1.5% del total de tamizados), confirmándose 7 pacientes con HCP, 3 con hipertirotropinemia persistente y 78 falsos positivos con una tasa de 1.3%. Al utilizar un corte de TSH de 10 mUI/ml, la tasa de detección fue de 57%, con 8 RN con tamizaje positivos (0.13% de los tamizados), 4 casos confirmados de HCP, solo un caso con hipertirotropinemia persistente, y 3 falsos positivos con una tasa de 0.05%.

Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de cortes de TSH							
Corte de TSH	Positivos n (%)	HCP Confirmados n	HPP	Tasa detección %- S	E %	FP** n (%)	TFP %
TSH 5 mUI/ml	88 (1.5%)	7	3	100	100	78 (88)	1.3
TSH 10 mUI/ml	8 (0.13%)	4	1	57	99.9	3 (37.5%)	0.05

FP: Falsos positivos. TFP: Tasa de falsos positivos. VPP: Valor predictivo positivo. S: Sensibilidad. E: especificidad. HPP: Hipertirotropinemia persistente. HCP: Hipotiroidismo congénito primario.
 **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.

Concentraciones medias de TSH, T3 y T4L séricas entre casos de HC confirmados con TSH en tamizaje inicial entre 5 y 10 mUI/ml versus casos con TSH >10 mUI/ml

En los casos confirmados de HC con TSH en TN entre 5 - 10 mUI/ml, se encontró la concentración de T4L en rangos normales (0.94 - 1.53 mUI/ml) con una media de 1.24 ng/dl siendo identificados casos leves de HC; mientras que la media de los casos con TSH >10 mUI/ml, que si bien fue de 0.92 ng/dl (0.67 - 1.40 mUI/ml), 3 de 4 casos fueron descompensados con T4L < 0.8 ng/dl Las concentraciones de T3 en ambos grupos no se modificaron de manera importante, en los RN con TSH de 5 - 10 mUI/ml presentaron

una media en 123.7 ng/dl (77.1 - 193 ng/dl), contra el otro grupo con media de 129.2 ng/dl (52.5 - 276 ng/dl). Respecto a la TSH sérica en el grupo con TSH entre 5-10 mUI/ml en TN presentó una media de 19.1 mUI/ml (15.8 - 19.5 mUI/ml), mientras que en el grupo con TSH >10 mUI/ml fue de 92.8 mUI/ml (39.2 - 145 mUI/ml). Tabla 5.

Tabla 5.	Casos confirmados de HC con TSH en tamiz entre 5 y 10 mUI/ml	Casos confirmados de HC con TSH en tamiz > 10 mUI/ml
TSH sérica	19.1 mUI/ml	92.8 mUI/ml
T3 sérica	123.7 ng/dl	129.2 ng/dl
T4 libre sérica	1.35 ng/dl	0.92 ng/dl

Discusión

En este estudio, hemos identificado casos agregados de HC al reducir el corte de TSH de 10 a 5 mUI/ml, donde 3 RN (43%) de los casos con HC confirmados no hubiesen sido diagnosticados con el corte de TSH > 10 mUI/ml. Se encontraron además 2 casos más de hipertirotropinemia persistente (HPP) que requirieron tratamiento con LT4 por presentar TSH >10 mUI/ml durante su seguimiento. Los nuevos casos de HC detectados con TSH en sangre total (papel filtro) entre 5 y 10 mUI/ml fueron de menor severidad, ya que todos los RN presentan concentraciones de T4L en rangos normales para la edad (>0.8 ng/dl), y solo un caso presentó una T3 baja (77.1 ng/dl) y el resto de los pacientes presentaron concentraciones dentro de rangos normales. Los dos casos con HPP presentaron trisomía 21, por lo que es probable que estos casos hubieran sido detectados aún sin el programa de TN. Nuestros resultados son similares al realizado por Corbetta et al en el 2019 (2) donde al disminuir el corte de TSH de 20 a 10 mUI/ml se incrementó la detección de HC en un 45% incluyendo el 8.5% de los casos con disgenesias tiroideas que se perderían con el corte previo.

Disminuir el corte de TSH de 10 a 5 mUI/ml, incrementó en nuestro estudio más de 20 veces el número de RN con resultados falsos positivos, encontrando 78 casos falsos positivos con un corte de 5 mUI/ml (88% de los RN con un tamizaje positivo) versus solo 3 casos (37.5% de los RN con un tamizaje positivo) con el corte de > 10 mUI/ml. Esto implica realizar pruebas confirmatorias a 25 RN sanos por cada caso extra detectado de HC. Este incremento en la tasa de falsos positivos (1.3% de los RN tamizados con corte de 5 mUI/ml versus 0.05% con el corte de 10 mUI/ml), se refleja en un aumento considerable de los costos y la carga laboral del programa de tamizaje institucional, y somete al RN y sus familias al estrés de pruebas adicionales para poder descartar la enfermedad. Otros estudios han encontrado resultados similares, como por ejemplo, Korada et al. (13), encontró un incremento de los falsos positivos hasta en un 126% tras reducir los cortes de TSH de 10 a 6 mUI/ml.

Existe controversia internacional sobre cuál es el punto de corte óptimo de TSH (1,13,14)(3), (1,13,14). Algunos autores han cuestionado la utilidad de disminuir los cortes de TSH, ya que la mayoría de los nuevos casos de HC detectados, corresponde a casos de menor severidad, primordialmente trastornos funcionales o transitorios, en los que la utilidad del tratamiento con LT4 no es tan claro, mientras la incidencia de

disgenesias tiroideas no se ha incrementado con la reducción de los cortes (14). Para poder responder esta pregunta, es indispensable conocer si reducir el corte de TSH de 10 a 5 mUI/ml, incrementa la detección de casos permanentes o de disgenesias tiroideas en los que la utilidad del tratamiento con LT4 es más clara. McGrath et al (1) encontró que al reducir el corte de TSH de 10 a 8 mUI/ml, el 43% (9 RN) de los nuevos casos de HC detectados fueron permanentes, por lo que casi la mitad de los casos no se hubieran detectado con un corte >10 mUI/ml, por lo que el autor concluye que la disminución del corte de TSH a 8 mUI/ml está justificada.

Mitrovic et al (17) comparó el utilizar un corte de TSH de 10 mUI/ml versus 9 mUI/ml, encontrando 19 casos de HC al usar un corte de 9 mUI/ml, de los cuáles 4 (21%) se trataron de casos permanentes, sin embargo, la incidencia de HC transitorio incrementó de 2.4 a 14.9/100,000 RN (6 veces más) con los cortes de 10 versus 9 mUI/ml.

Knowles et al (18) analizó datos de un año del programa nacional de tamizaje del reino unido, y encontró que de utilizar un corte un corte de TSH de 10 mUI/ml versus un corte de 6 mUI/ml, 10 niños con HC permanente habrían escapado al programa de tamizaje; concluyendo que un corte de TSH de 8 mUI/ml es superior al estándar nacional de 10 mUI/ml para lograr un mejor balance entre falsos positivos y negativos.

Knowles reportó 90 casos falsos positivos por cada 100,000 RN tamizados con un corte de 6 mUI/ml, lo cual representa el 0.009% de la población tamizada, mientras en nuestro estudio la tasa de falsos positivos con un corte de 5 mUI/ml fue considerablemente mayor (78 casos entre 5789 RN tamizados o el 1.3% de la población tamizada). La tasa tan alta de falsos positivos en nuestro estudio puede explicarse en parte por la mayor proporción de RN prematuros incluidos en nuestro programa y por los días de vida de los RN al momento del tamizaje. En nuestro estudio la mayoría de los RN fueron tamizados entre el tercer y cuarto día de vida, mientras que el programa del Reino Unido tamiza a los RN al 5º día de vida. Sabemos que las concentraciones de TSH disminuyen gradualmente en los primeros días de vida, por lo que el momento de tamizaje juega un papel fundamental al elegir el punto de corte de TSH más apropiado (9); lo que puede explicar que un corte de TSH de 5 mUI/ml en un programa que realiza una toma temprana de TSH (tercer día de vida) genere un número excesivo y quizá inaceptable de resultados falsos positivos. Algunos programas utilizan diferentes cortes de TSH de acuerdo a las horas de vida del RN (26).

Nuestro estudio presenta limitaciones importantes, entre ellas, que la cantidad de RN tamizados en el instituto es limitada, por lo que los casos de HC e hipertirotropinemia neonatal fueron escasos; además el periodo de seguimiento hasta el momento es breve, ya que la mayoría de nuestros pacientes aún no cumplen los 3 años de edad, momento en que se realiza la prueba de retiro de LT4 para definir si se trata de HC permanentes o transitorios. Al analizar las concentraciones iniciales de TSH, T3 y T4L, los perfiles tiroideos de seguimiento y las dosis bajas de LT4 utilizadas, creemos que todos los casos detectados, o al menos la mayoría de ellos, se tratan de casos transitorios, sin embargo esto deberá corroborarse con prueba de retiro a los 3 años de edad y en caso necesario con estudios de imagen al retirar el tratamiento (gamagrama tiroideo). Además, los desenlaces neurocognitivos en nuestros pacientes no se han logrado evaluar, ya que aún son menores de 3 años de edad.

Parte de la controversia que existe en definir el corte óptimo de TSH, se debe a que no existen estudios que exploren si el tratamiento con LT4 en los casos de HC de menor severidad o transitorios tiene utilidad y existen pocos estudios que exploran si una elevación discreta de TSH con hormonas tiroideas normales, tiene impacto en el desarrollo neurocognitivo posterior. Trumpff et al (24) detectó una correlación entre TSH > 10 mUI/ml e IQ verbal más bajo, sin embargo no encontró asociación entre los niveles de TSH y el desarrollo psicomotor; Lain et al (23) encontró una asociación entre malos resultados educativos y niveles de TSH entre 9 - 14 mUI/ml, con un riesgo del 60% de obtener menor puntaje en aritmética y el 8.3% de los niños con este corte cursaron alteración en el neurodesarrollo, siendo una prioridad el seguimiento de estos pacientes.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio sugieren que disminuir el corte de TSH de 10 a 5 mUI/ml incrementa la detección de casos de HC en un 75%, sin embargo, la mayoría de los nuevos casos detectados representan HC de menor severidad. La disminución del corte de TSH incrementa también en forma notable el número de falsos positivos, presentándose 25 casos falsos positivos por cada caso nuevo de HC detectado. Existe controversia internacional sobre el corte óptimo de TSH; para realizar una recomendación sobre disminuir el corte de TSH en nuestro país, es necesario conocer si los nuevos casos detectados se tratan de casos de HC permanentes, como por ejemplo, disgenesias tiroideas o dishormonogénesis o de trastornos funcionales o transitorios. Se necesitan nuevos estudios que den seguimiento a largo plazo a estos pacientes y que incluyan la realización de estudios de imagen, además de estudios que evalúen si los nuevos casos de HC de menor severidad detectados, presentan alteraciones neurocognitivas a largo plazo y si el tratamiento con LT4 en estos pacientes previene el desarrollo de las mismas.

Bibliografía

1. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Permanent Decompensated Congenital Hypothyroidism in Newborns with Whole-Blood Thyroid-Stimulating Hormone Concentrations between 8 and 10 mU/L: The Case for Lowering the Threshold. *Horm Res Paediatr*. 2018 May 25;89(4):265–70.
2. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol*. 2009 Nov;71(5):739–45.
3. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol*. 2017 Nov;177(5):D1–12.
4. 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.
5. Castilla Peón MF. [Congenital hypothyroidism]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015 Mar;72(2):140–8.
6. 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.
7. Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. Transient versus Permanent Congenital Hypothyroidism after the Age of 3 Years in Infants Detected on the First versus Second Newborn Screening Test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*. 2016 Sep 6;86(3):169–77.
8. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies [Internet]. Vol. 28, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. p. 175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.008>
9. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants [Internet]. Vol. 144, *Pediatrics*. 2019. p. e20190290. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-0290>
10. Prevención, detección y diagnóstico del hipotiroidismo congénito en el primer nivel de atención. *Guía de práctica clínica*. México, D.F: ISSSTE; 2015[cited 2021 Apr 9]. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/135_GPC_%20HIPOTIRODISMO%20_CONGENITO/IsssteER.pdf
11. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child*. 2011 Apr;96(4):374–9.

12. 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.
13. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold [Internet]. Vol. 95, *Archives of Disease in Childhood*. 2010. p. 169–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.147884>
14. 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.
15. Jones JH, Smith S, Dorrian C, Mason A, Shaikh MG. Permanent congenital hypothyroidism with blood spot thyroid stimulating hormone <10 mU/L. *Arch Dis Child*. 2018 Jan;103(1):65–7.
16. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou M-A, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4283–90.
17. Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr*. 2016 Feb;175(2):253–9.
18. 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.
19. Pediatrics AA of, American Academy of Pediatrics. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism [Internet]. Vol. 117, *PEDIATRICS*. 2006. p. 2290–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0915>
20. Tamiz neonatal, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo lineamiento técnico. Ciudad de México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2010 [cited 2021 Apr 10]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/13774/TN_E_Innatos_Metabolismo.pdf
21. Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gelsomino R, Sava L, Vigneri R, et al. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2679–85.
22. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital Hypothyroidism With Eutopic Thyroid Gland: Analysis of Clinical and

Biochemical Features at Diagnosis and After Re-Evaluation [Internet]. Vol. 98, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013. p. 1395–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3174>

23. Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, Roberts CL, Jack M, Wilcken B, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study [Internet]. Vol. 4, The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2016. p. 756–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30122-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30122-x)
24. Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruyse N, Van Oyen H, Moreno-Reyes R, et al. Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Concentration at Birth in Belgian Neonates and Cognitive Development at Preschool Age. *Nutrients*. 2015 Nov 2;7(11):9018–32.
25. West R, Hong J, Derraik JGB, Webster D, Heather NL, Hofman PL. Newborn Screening TSH Values Less Than 15 mIU/L Are Not Associated With Long-term Hypothyroidism or Cognitive Impairment [Internet]. Vol. 105, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. p. e3329–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa415>
26. 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.