



***Rendimiento de la TSH de cordón como screening
de hipotiroidismo congénito en neonatos del
Centro Hospitalario Pereira Rossell en el 2020***

Autores: Boudrandi Ferreira, Carlos; Lanza Buschiazzo, Eliana; Martinez Salvador, Gabriel;
Puig Cayaffa, Facundo; Rodriguez Piana, Joaquin; Vespa Silva, Facundo

Tutores: Prof. Adj. Dr. Juan Gesuele; Prof. Adj. Dra. Finozzi, Maria Rosa.

Centros responsables: Centro Hospitalario Pereira Rossell, Departamento de Neonatología,
Cátedra de Endocrinología y Metabolismo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	3
Introducción y justificación	5
Marco teórico	6
Antecedentes de la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito	7
Embriología	8
Fisiología	8
Fisiopatología	9
Análisis de pruebas diagnósticas	10
Objetivos	11
Metodología	11
Resultados	12
Discusión	14
Conclusión	16
Referencias bibliográficas	17

Resumen:

Introducción: El hipotiroidismo congénito (HC) es una endocrinopatía, causal de discapacidad cognitiva prevenible en recién nacidos (RN). En el RN es asintomática por lo que se han implementado técnicas de screening para la detección y tratamiento precoz (1). En nuestro medio, el cribado se realiza midiendo la tirotropina (TSH) en sangre de cordón al nacimiento. (2)

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional, de pruebas diagnósticas. Se obtuvo listado anónimo enmascarado de TSH de cordón de niños nacidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2020, proporcionado por el laboratorio central. Se obtuvo listado de pacientes que retiraron Levotiroxina en el último año y se indagó en historias clínicas previo consentimiento informado telefónico, para conocer aquellos con diagnóstico de HC.

Se analizaron estos datos para evaluar la eficacia de la TSH de cordón, mediante estudio de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud (LR). Se comparó el rendimiento para otro punto de corte.

Resultados: La muestra total fue de 5079 RN, con solo 8 diagnósticos de HC. Se obtuvo una sensibilidad de 0,625, especificidad 0,95, valor predictivo positivo 0,019, valor predictivo negativo 0,999, y LR 12,5; para el punto de corte 25 uUI/ml.

Para punto de corte de 30 uUI/ml, se observa una especificidad de 0,99 y una LR de 15 aproximadamente.

Conclusiones: El test presenta sensibilidad moderada para el diagnóstico de HC, siendo contradictorio con su uso como screening. Se observa alta tasa de falsos positivos, por lo cual se propone evaluar aplazar la prueba respecto al nacimiento.

Se plantea analizar la realización del cribado de HC en sangre de talón mediante muestra en papel de filtro; y considerar añadir la medida de T4 libre (T4L) para mejorar la eficacia y detectar los casos de HC central.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito; screening; recién nacido; guía; primario; secundario; TSH.

Abstract:

Introduction: Congenital hypothyroidism (CH) is an endocrinopathy, causal of preventable cognitive disability in newborns (NB). It's asymptomatic in new borns, screening techniques have been implemented for early detection and treatment (1). In our ambit, screening is performed by measuring thyrotropin (TSH) in cord blood at birth. (2)

Methodology: retrospective, observational study of diagnostic tests. An anonymous masked list of cord blood TSH of children born at the Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) between January 1, 2020 and December 31, 2020, provided by the central laboratory, was obtained. A list of patients who withdrew levothyroxine in the last year was obtained, and medical records were consulted after informed consent by telephone, in order to know those with a diagnosis of CH.

These data were analyzed to evaluate the efficacy of cordon TSH by studying sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratio (LR). Performance was compared for another cut-off point.

Results: The total sample was 5079 NBs, with only 8 diagnoses of CH. Sensitivity 0.625, specificity 0.95, positive predictive value 0.019, negative predictive value 0.999, and LR 12.5 were obtained; for the cut-off point 25 uIU/ml.

For a cut-off point of 30 IUI/ml, a specificity of 0.99 and an LR of approximately 15 are observed.

Conclusions: The test presents moderate sensitivity for the diagnosis of CH, being contradictory with its used as screening. A high rate of false positives is observed, so it is proposed to evaluate the postponement of the test with respect to birth.

It is proposed to analyze the performance of CH screening in heel blood by means of a filter paper sample; and to consider the addition of T4L measurement to improve efficiency and detect cases of central CH.

Keywords: Hypothyroidism; congenital; screening; protocol; newborn; guide; secondary; primary; TSH.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICAIÓN

El hipotiroidismo congénito es una endocrinopatía, siendo la principal causa de discapacidad cognitiva prevenible en recién nacidos (RN). Por este motivo, y debido a que posee un curso asintomático en los RN, se han implementado diferentes técnicas de screening, ya que la detección y tratamiento precoz poseen un efecto significativo sobre el pronóstico a corto y largo plazo del paciente. (1)

Dentro de las etiologías de esta patología, el hipotiroidismo congénito primario es la de mayor prevalencia. Se trata de un trastorno primario de la glándula tiroides que impide una correcta secreción de hormona tiroidea. Entre las causas de hipotiroidismo congénito primario, la principal consiste en disgenesias de la glándula, es decir, alteraciones en su morfología, que pueden estar dadas por: agenesias (no se detecta glándula tiroides), hipoplasia (glándula disminuida en tamaño), o ectopia (glándula hipoplásica, ubicada en un sitio diferente al normal). (1)

El hipotiroidismo congénito de causa central (secundario y terciario) es menos frecuente, y se debe a un déficit en la secreción de TSH o TRH, por afectación de la glándula hipófisis o del hipotálamo, respectivamente. Esta causa de hipotiroidismo congénito, es la más infradiagnosticada debido a que la mayoría de los programas de cribado neonatal están diseñados para detectar el

hipotiroidismo primario, por lo que los casos de hipotiroidismo secundario no se detectan, ya que no se pesquisa la T4 libre. (1)

Clínicamente, en la enorme mayoría de los casos, no puede distinguirse un recién nacido con hipotiroidismo congénito de uno sin dicha patología. En base a esto, es que se han desarrollado diversos planes de screening a nivel mundial, para tratar de captar aquellos niños con alteraciones en la secreción hormonal, y poder luego, establecer el diagnóstico mediante pruebas más específicas.

En Uruguay, el cribado de hipotiroidismo congénito se realiza mediante la medición de TSH en sangre de cordón al momento de nacimiento, variando los puntos de corte utilizados en diferentes zonas del país. En el centro donde se realiza la presente investigación, el Centro Hospitalario Pereira Rossell, se toma como punto de corte un valor de TSH de 25 mUI/L; a diferencia de otros hospitales donde el punto de corte utilizado es de 30 mUI/L. (2)

En otros países, se agrega a la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito la medición de T4 libre en suero, lo cual permite cribar las formas de hipotiroidismo congénito secundario; las cuales son infra diagnosticadas con la metodología de screening usada en nuestro medio. (1)

Por estos motivos, proponemos evaluar las propiedades intrínsecas y extrínsecas del

test de screening utilizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Luego, se pretende comparar los resultados obtenidos si utilizáramos otros puntos de corte, para poder concluir cuál de ellos otorga mayor rendimiento al método de cribado.

MARCO TEÓRICO

El hipotiroidismo se da por un déficit de la glándula tiroides, el mismo puede estar dado por déficit propio de la glándula o bien por una deficiencia de la hormona estimuladora del tiroides (TSH). Cuando el trastorno se adquiere después del nacimiento se considera hipotiroidismo congénito (HC).

El HC es la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible, puede ser central o primario, dentro de este la principal causa se da por disgenesia tiroidea en un 87%, a su vez se subdivide en ectopia, agenesia e hipoplasia, otra causa es la dishormonogénesis la cual puede asociarse a bocio. Se destaca al hipotiroidismo transitorio como una de las principales causas de HC, los factores de riesgo para el mismo son la edad gestacional del recién nacido, y antecedentes de hipotiroidismo primario familiar. (3)

El déficit de tirotrópina y de hormona liberadora de tirotrópina, junto con las alteraciones del receptor de la hormona liberadora de tirotrópina, son algunas de las etiologías más prevalentes del HC central.

Dentro de los primeros síntomas y signos que pueden aparecer en la propia evolución sin tratamiento de la enfermedad son la succión inadecuada, ictericia prolongada, hipotermia, edema, fontanela amplia, llanto ronco, constipación, hipotonía, piel seca y áspera, mixedema y fallo del crecimiento, a pesar de esto generalmente el HC es una enfermedad silente por lo cual se debe realizar una prueba bioquímica para detectarlo. El diagnóstico en etapas tardías puede dejar secuelas neurológicas graves e irreversibles, especialmente retardo mental. (4) (5)

Por lo mencionado sobre la escasa sintomatología específica y gravedad de esta patología la cual es reversible con tratamiento adecuado a tiempo se han formulado estrategias de screening para lograr la correcta detección, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Actualmente en Uruguay es obligatoria por el decreto 183/994 del 21 de septiembre de 1994. La incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 1:1998. (6)

Históricamente, la primera estrategia de screening utilizada en el mundo fue en Canadá, en el año 1973, el cual empleaba la medición de T4 en recién nacidos -1. A partir de esa iniciativa se han ido implementando otras estrategias, basándose en el aumento del conocimiento sobre la patología, costos y beneficios.

En Uruguay se realiza mediante la medición de TSH en sangre de cordón obtenida en el nacimiento, fijando diferentes puntos de corte dependiendo de la institución, en el caso del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) se utiliza 25 UI/ml.

La estrategia de tamizaje actual implementada en Uruguay, es decir, la medición de TSH, no detecta variantes de HC caracterizados por presentarse con concentraciones bajas de esta hormona, como lo son el hipotiroidismo central, el déficit de la proteína de unión de tiroxina (TBG), la hipotiroxinemia y el hipotiroidismo del recién nacido pretérmino (RNPT). (7)

Este tipo de screening posee fallas, evidenciándose falsos negativos y falsos positivos; según Yunis, Ka et. al. en el artículo “False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening” (2003) se estima entre un 5-10% de falsos negativos, estos errores se pueden deber a la etiología de la patología, o a situaciones biológicas dadas por el aumento de TSH luego del nacimiento, etc. Como también a errores en la recolección de la muestra. (8)

Antecedentes de la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito

La pesquisa neonatal de HC surge en Uruguay en el año 1990, llevada a cabo por el laboratorio del Banco de Previsión Social (BPS) a aquellos niños nacidos en la Unidad

Perinatólogica de dicho centro. En un principio, el método utilizado era un ELISA en placa para determinar los niveles de TSH a partir de una muestra de sangre de cordón umbilical, ya que esta muestra era utilizada para la pesquisa de sífilis congénita. Fue en el año 1991 cuando el plan piloto de pesquisa neonatal para el HC detecta a la primera niña padeciente de la enfermedad. (9)

El avance en la pesquisa y la detección de más casos de HC llevó a que en 1994 se resuelva por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP), hacer obligatoria la prueba de TSH en sangre de cordón en todos los recién nacidos provenientes instituciones públicas y privadas, bajo el decreto 430/994 que expresa en el artículo 1 “Establécese la obligatoriedad del despistaje sistemático del hipotiroidismo en el recién nacido mediante la determinación del nivel de Hormona Tiroestimulante (TSH) en sangre.” (9)

Para el año 2010, eran 805.460 los niños estudiados para HC, habiendo detectado 403 casos, este número sube a 971.014 recién nacidos pesquisados en 2018, acumulando 471 diagnósticos de la enfermedad. (9)

En comparación con otros países de la región, Uruguay presenta uno de los esquemas de pesquisa neonatal más completo, siendo junto a Cuba, los países con mayor cobertura de recién nacidos (99.5%) pesquisados. “A nivel de América Latina la Pesquisa Neonatal presenta gran

heterogeneidad. Uruguay se encuentra entre los países con mayor cobertura junto a Chile, Costa Rica y Cuba, alcanzándose desde 2008, el 99,5% de los recién nacidos. En otros, lamentablemente, es inexistente.”

La diferencia con otros países se basa en las técnicas de screening, por ejemplo, consensos europeos abren el espectro del screening de HC agregando al esquema la medición de T4L, la cual resulta útil para diagnosticar hipotiroidismo central. También existe discusión sobre los puntos de corte para el diagnóstico, laboratorios de otras partes del mundo utilizan valores como 20UI/ml para confirmar y comenzar el tratamiento. (9)

Embriología

La glándula tiroidea se comienza a formar aproximadamente a los 24 días después de la fecundación, por influencia de las vías de señalización de los FGF, a partir de un engrosamiento endodérmico en la línea media en el suelo de la faringe primitiva. Forma una pequeña evaginación que corresponde al primordio de la tiroidea, una masa sólida de células endodérmicas.

La glándula en desarrollo desciende, a medida que el embrión y la lengua crecen, pasando por delante del hueso hioides y de los cartílagos laríngeos en desarrollo, se mantiene unida a la lengua por un conducto estrecho, el conducto tirogloso. (10)

Al principio, el primordio de la tiroidea es hueco, pero en poco tiempo se convierte en

una masa celular sólida que se divide en los lóbulos derecho e izquierdo, conectados entre sí por el istmo de la glándula tiroidea, que se localiza por delante del segundo y tercer anillo traqueal en desarrollo

La glándula en general asume su forma definitiva y su localización final en el cuello hacia la séptima semana. Lo habitual es que el conducto tirogloso se haya degenerado para este entonces. (10)

En la semana 11 comienza a aparecer el material coloide en el interior de los folículos; más adelante es posible demostrar la concentración de yodo y la síntesis de hormonas tiroideas.

Durante la semana 20 las concentraciones de las hormonas tiroestimulante y tiroxina fetal comienzan a aumentar, y hacia la semana 35 alcanzan valores correspondientes al de un adulto. (10)

Fisiología

La función de la glándula es generar la cantidad de hormona tiroidea necesaria para responder a la demanda de los tejidos periféricos. Para esto es necesaria la captación de yoduro (llevada a cabo por el cotransportador tiroideo sodio-yodo), su transferencia al coloide y su oxidación por la tiroperoxidasa (TPO). (11)

La tiroglobulina, una proteína precursora sintetizada en la tiroidea, es yodada en residuos específicos de tirosina, formando monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina

(DIT). La TPO también cataliza el acoplamiento de dos moléculas DIT, o de una DIT y otra MIT, que lleva a la formación de T4 y de triyodotironina (T3), respectivamente, que se almacenan dentro del coloide formando parte de la molécula de tiroglobulina. (11)

La pinocitosis del coloide lleva a la formación de fagolisosomas, donde la Tg es digerida por proteasas específicas, para formar T4, T3, DIT y MIT. En este momento las gotitas de coloide dentro de los fagolisosomas son translocadas a la parte basal de la célula; donde T4 y T3 son liberadas de los fagolisosomas y atraviesan la membrana basolateral para volcarse en la circulación; y MIT y DIT son desyodadas por la yodotirosina deshalogenasa, para reciclar el yoduro. (11)

El proceso de síntesis y liberación hormonal por parte de la tiroides, es estimulado por la TSH secretada por las células tirotróficas de la hipófisis. Las células tiroideas expresan el TSHR, un receptor transmembrana asociado a proteína G, que al unirse con la TSH genera activación de vías intracelulares (mediante PLC y Ca intracelular) que estimulan los diversos procesos de síntesis y secreción de TSH. (11)

En el plasma existen diversas yodotironinas y otros derivados metabólicos. La T4 es la presente en mayor concentración; la T3 por su parte, en un 80% deriva de la producción por tejidos periféricos, a través de una

ecisión de T4 en tejidos periféricos. (11)

La T4 se transporta en el plasma principalmente unido a TBG, transtiretina, y a la albúmina. La T3 se une en un 80% a la TBG, y el resto a las otras dos. Como la mayoría de la T4 y T3 se encuentran unidas a TBG, su concentración y el grado de saturación de TBG son los mayores determinantes de las hormonas libres en plasma. (11)

La hormona libre es la disponible para ejercer las funciones; en su forma unida actúa solamente como un reservorio, y sirve para distribuir las hormonas tiroideas dentro del sistema vascular, ya que las mismas son hidrófobas. (11)

Se han descubierto diversos transportadores de hormonas tiroideas en distintos tejidos, que sirven para lograr la entrada de las hormonas a las células de dichos tejidos. (11)

Dentro del metabolismo hormonal, lo principal es la desyodación de T4 para formar T3.

Las hormonas tiroideas ejercen su acción por unión a un receptor nuclear específico. La T3 se une a este receptor con una afinidad 15 veces superior que la T4, motivo por el que se considera la hormona tiroidea activa. (11)

Fisiopatología

La discinesia es la etiología más frecuente, dentro de ella, la ectopia (2/3 de los casos) ocurre cuando “el tejido tiroideo ectópico se

ubica por encima de la localización normal definitiva de la glándula tiroidea y es el resultado de un freno o anomalía en la migración caudal del esbozo tiroideo durante el desarrollo embrionario"-10. Por lo general los restos tiroideos son únicos, pero en un 5-10% puede ser dual, sublingual y mediocervical o múltiple. Como resultado de esta patología se obtiene una menor masa de células foliculares funcionantes, debido a esto, el crecimiento compensador mediado por TSH es limitado. (12)

En forma menos frecuente, formando parte de la discinesia se encuentra la hipoplasia tiroidea (<5% de los casos) la cual se caracteriza por la presencia de la glándula en tamaño disminuido en correcta ubicación y función variable. (12)

La dishormonogénesis, causante de defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, a partir de alteraciones en cualquiera de los pasos de elaboración de las mismas, es causante del 15% total de los casos de HC. (12)

El HC está descrito en zonas yodo deficientes y en pacientes prematuros con una alta exposición al mismo. En áreas yodo suficientes la causa más frecuente es el tratamiento materno con drogas antitiroideas, las mismas al poseer un alto aclaramiento renal desaparecen rápidamente de la circulación de los recién nacidos, normalizando los valores de TSH y T4 en las primeras semanas de vida. (12)

En cuanto al HC central "las alteraciones estructurales o funcionales centrales, a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, determinan la pérdida cuali o cuantitativa del estímulo trófico de la TSH sobre la glándula tiroidea y, en consecuencia, producen la disminución de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas". (12)

Análisis de pruebas diagnósticas

Hay varios conceptos que hacen a un procedimiento diagnóstico. Cuando se realiza una prueba diagnóstica, podemos separar los individuos en dos categorías según el resultado: enfermos y no enfermos. Muchas veces se asigna un sujeto a una de las dos categorías de manera errónea; siendo un falso positivo aquel que se asigna al grupo enfermo, estando realmente sano; y un falso negativo quien se asigna al grupo de sanos, padeciendo la enfermedad. (13)

La validez interna de un test consiste en la capacidad para identificar la enfermedad y separar los enfermos de los sanos. Está dada por: la sensibilidad, que es la probabilidad de que el test sea positivo en un paciente realmente enfermo; y por la especificidad, que es la probabilidad de que el test sea negativo en un paciente realmente sano. El cálculo de la primera se obtiene del cociente entre los verdaderos positivos del test (pacientes con test positivo y realmente enfermos) y el total de enfermos; el cálculo de la segunda está dado por el cociente entre

los verdaderos negativos (pacientes con test negativo y realmente sanos) y el total de individuos sanos. (13)

A su vez, de los conceptos de sensibilidad y especificidad, se desprenden los conceptos de la probabilidad de falsos positivos (también llamada alfa) y la probabilidad de falsos negativos (también llamada beta). La primera sería el cociente entre el número de individuos con un test positivo estando realmente sanos (falsos positivos), y la totalidad de sanos; y el segundo el cociente entre el número de individuos con un test negativo estando realmente enfermos, y el total de enfermos. (13)

La suma de la sensibilidad y beta, es igual a 1; y la suma entre la especificidad y alfa, también es igual a 1. La relación entre estos conceptos es la siguiente: cuando la sensibilidad y especificidad se igualan a beta y alfa, respectivamente, la prueba diagnóstica se comportaría igual que el azar; si los valores son mayores sería mejor que el azar; y si son menores, peor que el azar. De esta relación surge el concepto de razón de verosimilitud (LR); la cual para un resultado positivo (LR+) está dada por el cociente entre la sensibilidad y alfa; y para un resultado negativo (LR -) está dada por el cociente entre beta y especificidad. Cuando LR es igual a 1, el resultado del test es independiente de la enfermedad; cuanto mayor sea LR mejor es la asociación entre los resultados de la prueba diagnóstica y la enfermedad. (13)

Otra característica de las pruebas diagnósticas es la validez externa, que están dadas por los valores predictivos, siendo el valor predictivo positivo la probabilidad de que el individuo esté enfermo si su test fue positivo; y el valor predictivo negativo la probabilidad de que el individuo esté sano si su test fue negativo. El primero se calcula mediante el cociente entre los verdaderos positivos y el total de positivos del test; y el segundo por el cociente entre los verdaderos negativos y el total de negativos del test. (13)

OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar la eficacia de la TSH en sangre de cordón para detectar hipotiroidismo congénito en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, en el período 2020-2021.

Objetivos específicos:

- Determinar cuál es la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud en la utilización de TSH de cordón como test de screening, la cual es utilizada en Uruguay con diferentes puntos de corte.
- Evaluar los posibles puntos de corte, para optimizar la prueba.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, transversal, más específicamente un estudio de análisis de pruebas diagnósticas.

Nuestra población abarca todo neonato vivo nacido en el CHPR, en el lapso de tiempo comprendido entre el 1 de enero del año 2020 y el 31 de diciembre del año 2020, que cuente con TSH de cordón dentro de la pesquisa neonatal.

Dado que se trata de una investigación con seres humanos, el protocolo del estudio fue elevado al comité de ética del CHPR, el cual emitió el aval para la realización del presente trabajo.

Se obtuvo listado de TSH de cordón de RNV término y postérmino en el CHPR en el período de tiempo antes mencionado, el cual fue proporcionado por el laboratorio central, resultando en 5126 datos de manera enmascarada. Del total de datos, fueron excluidos 42 datos por no contar con los criterios de inclusión. Se recolectó consentimiento informado por vía telefónica, por padre, madre o tutor, para revisar historias clínicas de aquellos neonatos con valor de TSH de cordón mayor a 25 uUI/ml, para verificar diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Se obtuvo listado de pacientes que retiraron Levotiroxina sódica en el último año para identificar pacientes falsos positivos, es decir, aquellos con un resultado de TSH de cordón menor a 25 y diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Se recolectó consentimiento informado de estos pacientes para visualizar las historias clínicas y confirmar su diagnóstico de HC.

A partir de estos resultados se analizaron los datos en el programa *JASP*, donde se construyó tabla de contingencia tetracórica, y se procedió al cálculo de los diferentes parámetros: verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos, y valores predictivos positivos y negativos.

Se utilizó el programa *Graphpad prism 8* para el cálculo de las razones de verosimilitud, y para la construcción de la curva ROC, y poder comparar los diferentes puntos de corte.

Criterios de inclusión: neonato vivo sano nacido en CHPR, y poseer TSH de cordón como pesquisa del CHPR.

Criterio de exclusión: neonato vivo pretérmino.

Palabras clave: Hypothyroidism; congenital; screening; protocol; newborn; guide; secondary; primary; TSH.

Filtros: Recién nacidos vivos.

Fuentes de información: Pubmed, timbò.

RESULTADOS

A partir del listado brindado por el Laboratorio central del CHPR, se obtuvo un total de datos de 5079 RNV que cumplían con los criterios de inclusión. De este total, 261 resultaron tener una TSH mayor o igual a 25 uUI/ml, constatándose hipotiroidismo congénito en 5 casos. Del total de pacientes con resultados menores a 25 uUI/ml, los cuales fueron 4818, se constató HC en 3

casos. Se utilizó el programa JASP para la construcción de la tabla de contingencia.

Tabla 1.

Tabla de contingencia			
Hipotiroidismo congénito			
TSH estratos	por 0	1	Total
< 25	4815	3	4818
> = 25	256	5	261
Total	5071	8	5079

Según estos resultados, la incidencia de hipotiroidismo congénito para la población y el período de tiempo que abarca el presente estudio, fue de 0,157%; la cual es superior a la reportada por estudio BPS (0,045) y al estudio realizado por Gonzalez V. G; Santucci, Z. C; et al (0,041%). (14) (15)

Fueron analizadas las propiedades intrínsecas y extrínsecas del test, obteniéndose los siguientes resultados para un valor de corte de 25 uUI/ml: sensibilidad 0,625, especificidad 0,95, valor predictivo positivo 0,019, valor predictivo negativo 0,999, y razones de verosimilitud 12,5.

Se utilizó el programa Graphpad Prism 8 para el análisis de datos. Se construyó tabla de valores de TSH separándolos en dos grupos: pacientes controles (5071 datos), es decir, sin diagnóstico de hipotiroidismo congénito; y pacientes con diagnóstico de HC (8 datos). A partir de los valores de TSH en cada uno de estos grupos, se realizó la distribución de frecuencias en un histograma (Figura 1).

En el histograma podemos observar entorno a qué valores de TSH se distribuyen los individuos de ambos grupos. Debemos tener en cuenta que no contamos con los valores específicos de TSH de cordón de aquellos RNV con resultados menores a 20 uUI/ml; por lo cual, para la realización del histograma fueron asumidos con un valor de 15 uUI/ml. Por este motivo se observa la gran mayoría de casos concentrados en dicho valor, dentro del grupo TSH control.

Podemos observar que la distribución de falsos positivos, siendo estos 256 casos, se distribuye entre valores de 25 y 81 uUI/ml de TSH neonatal; mientras que los falsos negativos los cuales son 3 datos, se distribuyen en valores de 10, 11 y 12 uUI/ml de TSH neonatal.

A partir de la tabla de datos de casos y controles, utilizando el programa Graphpad Prism 8, se construyó la curva ROC. En la tabla de la curva se presentan los valores de sensibilidad y especificidad (con sus respectivos IC al 95%), y la razón de verosimilitud, para cada valor de punto de corte.

En la tabla podemos observar que para un valor de corte de 30 uUI/ml, tenemos una sensibilidad menor, de 0,37 (aunque no podemos afirmar que difiera significativamente de la sensibilidad obtenida para el punto de corte de 25 uUI/ml), y una especificidad un poco mayor,

de 0,97; con una LR de 15 aproximadamente. (Tabla 2).

Figura 1.

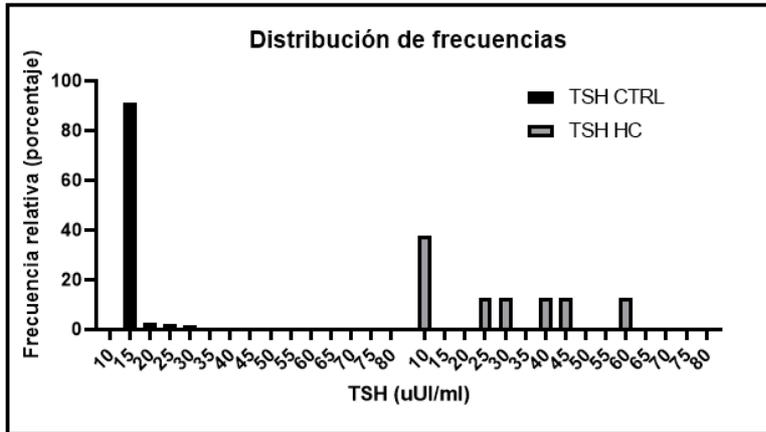


Figura 2.

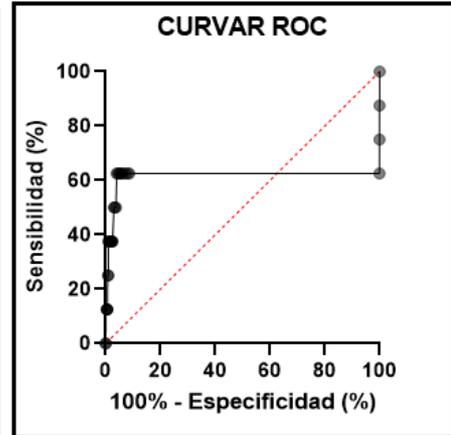


Tabla 2.

Punto de corte	Sensibilidad (%)	IC 95 (%)	Especificidad (%)	IC 95%	LR
>10.50	87.5	52.91 - 99.36	0.01972	0.00101 - 0.0111	0.8752
>11.50	75	40.93 - 95.56	0.01972	0.00101 - 0.0111	0.7501
>13.50	62.5	30.57 - 86.32	0.03944	0.0070 - 0.1437	0.6252
>24.50	62.5	30.57 - 86.32	94.95	94.31 - 95.52	12.38
>25.50	62.5	30.57 - 86.32	95.42	94.81 - 95.97	13.66
>26.50	62.5	30.57 - 86.32	96	95.42 - 96.50	15.61
>29.50	50	21.52 - 78.48	96.96	96.45 - 97.40	16.46
>30.50	37.5	13.68 - 69.43	97.42	96.94 - 97.82	14.52
>41.50	37.5	13.68 - 69.43	99.01	98.70 - 99.25	38.03
>42.50	25	4.442 - 59.07	99.07	98.77 - 99.30	26.97
>45.50	25	4.442 - 59.07	99.33	99.06 - 99.52	37.29
>46.50	12.5	0.641 - 47.09	99.41	99.16 - 99.59	21.13
>58.00	12.5	0.641 - 47.09	99.99	99.77 - 99.96	126.8
>61.50	0	0.00 - 32.00	99.92	99.80 - 99.97	0

DISCUSIÓN

Según los datos obtenidos en la presente investigación, la medida de TSH neonatal en sangre de cordón, con el punto de corte

utilizado, sería un test muy específico y moderadamente sensible. Estos resultados son controversiales con el uso que se le da a dicho test en nuestro medio, ya que este se utiliza como una prueba de tamizaje, para lo

cual se busca un test fundamentalmente con elevada sensibilidad.

Un tema controversial a discutir es la elevada cantidad de falsos positivos obtenidos con la prueba, en comparación con la baja cantidad de verdaderos positivos. Es decir, que la gran mayoría de los pacientes con resultado de test alterado, no tendrán la enfermedad. Esta situación se ve reflejada en el bajo valor predictivo positivo. Esto podría explicarse por la elevación fisiológica de la TSH en las primeras 48 horas de vida. (16)

Esta situación lleva a plantearnos qué tan pertinente es realizar la toma de muestra para screening neonatal de HC al momento del nacimiento, ya que, dada la elevada tasa de falsos positivos, esto supondrá una nueva toma de muestra para descartar o confirmar la enfermedad en gran cantidad de pacientes. Proponemos discutir como posible estrategia para paliar esta situación, si no es conveniente dejar un lapso de tiempo entre el nacimiento y la toma de la muestra, lo cual evitaría las concentraciones elevadas fisiológicas de TSH en las primeras 48 horas del nacimiento, bajando así la tasa de falsos positivos.

No debemos olvidar que el VPP es una propiedad extrínseca del test, el cual se ve claramente influenciado por la prevalencia de la enfermedad. Observando la baja tasa de incidencia presentada en el estudio, se

debería discutir si esta no estará influyendo en el elevado número de falsos positivos.

Si comparamos el punto de corte utilizado en el CHPR (25 uUI/ml), con el utilizado en otros centros de salud del país (30 uUI/ml), vemos que este último tiene una mejor especificidad (0,97) y una razón de verosimilitud mayor, ubicada en un valor de 15 aproximadamente. Esto lo haría un punto de corte mejor para descartar la enfermedad; pero sigue sin ser un buen punto de corte para el uso de screening que se le da a la prueba.

Según los resultados obtenidos, el punto de corte más verosímil estaría dado por un valor de TSH de 58 uUI/ml; el cual cuenta con un LR de 126,8; lo que nos permitiría descartar la enfermedad con una especificidad cercana al 100%.

No existen antecedentes de estudios a nivel nacional que evalúen la prueba de screening de HC en sangre de cordón. Todas las pruebas de tamizaje deben ser evaluadas periódicamente para discutir los posibles puntos de corte. Si bien no existe un consenso internacional acerca de cuál es el punto de corte más efectivo, se debe discutir si no sería pertinente buscar un punto de corte menor con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba, tratando de que no disminuya tanto el valor de LR; considerando el objetivo de tamizaje de la prueba de TSH en sangre de cordón.

Otro de los puntos a discutir, dados los resultados del presente estudio, las recomendaciones de la bibliografía internacional, y los métodos de cribado en otras regiones del mundo; es qué tan beneficioso es el screening de HC en sangre de cordón, habiendo otras patologías neonatales que son cribadas en sangre de talón mediante toma de muestra con papel de filtro. Además, la toma de muestra de TSH de cordón supone un gasto extra para los sistemas sanitarios, y no está exenta de morbilidad.

Si bien en este estudio no se constataron casos de HC secundario y terciario, debemos destacar que estos no pueden ser detectados solamente con la medida del valor de TSH. Las guías internacionales recomiendan la medida de TSH junto con la determinación de la T4L, lo cual aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de HC primario, y a su vez, permite el diagnóstico de HC central. Se deben discutir los costos y beneficios de adoptar esta estrategia, ya que si bien hay clara evidencia científica que la respalde, supone un costo elevado adicional para el sistema de salud.

CONCLUSIÓN

El presente estudio evaluó las propiedades intrínsecas, extrínsecas y posibles puntos de corte de la prueba de screening neonatal para el diagnóstico de HC mediante la medición de TSH en sangre de cordón.

Se encontró una sensibilidad de 0,625; una especificidad de 0,95, VPP de 0,019, VPN de 0,999, y razones de verosimilitud 12,5. Concluyendo que el test presenta una sensibilidad moderada para el objetivo del mismo.

Cabe destacar la gran cantidad de falsos positivos que presenta la prueba, en comparación con los verdaderos positivos, y su heterogeneidad en los valores (Figura 1). Sabiendo que existe un aumento fisiológico de la TSH en los primeros días de vida, se recomienda evaluar la posibilidad de dejar un lapso de tiempo entre el nacimiento y la toma de la muestra.

El punto de corte de 30 uUI/ml utilizado en otras regiones e instituciones del país, no podemos afirmar que presente una menor sensibilidad de manera significativa; pero sí podemos afirmar que tiene una especificidad levemente mayor, por ende, sería un mejor punto de corte para descartar la enfermedad, no así para su tamizaje.

Dados los resultados obtenidos, la medida de TSH de cordón no sería un test del todo adecuado para el screening de hipotiroidismo congénito. A su vez, no hay consenso internacional acerca de cuál es el punto de corte más adecuado. Se recomienda la evaluación periódica de las pruebas de tamizaje con el fin de analizar su eficacia y evaluar los posibles puntos de corte.

Sabiendo que parte de la bibliografía internacional recomienda el tamizaje de esta

patología en sangre de talón obtenida en papel de filtro, que en Uruguay existen otras patologías neonatales cuyo tamizaje es realizado en sangre de talón, y que el screening con TSH de cordón supone un gasto extra para el sistema; se recomienda evaluar si no sería pertinente modificar el método de screening de HC con la medida de TSH (y eventualmente T4) en sangre de talón.

Si bien nuestro estudio no detectó casos de HC central, sabemos que la medida de TSH aislada no permite detectarlo. Se debe analizar costo-beneficio de incorporar la medida de T4L a la prueba de screening, para aumentar la eficacia de la misma y poder detectar estos tipos de HC.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Van Trotsenburg et al., Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology Paul. THYROID. 2021, Volume 31, Number 3.
- 2- Queiruga, G.; Lemes, A.; et al. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. BPS, Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración, Montevideo, 2010.
- 3- Fariba Abbasi, Leila Janani, Malihe Talebi, Hosein Azizi, Lotfali Hagiri and Shahnaz Rimaz. Risk factors for transient and permanent congenital hypothyroidism: a populationbased case-control study. Abbasi et al. Thyroid Research (2021) 14:11
- 4- Gurian, E.A., Kinnamon, D.D., Henry, J.J., Waisbren, S.E. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. En: Pediatrics, 117(6):1915-1921, 2006.
- 5- American Academics of Pediatrics. Newborn Screening for Congenital Hypotiroidism: Recommended Guidelines. En: Pediatrics, 80(5):745- 749, 1987.
- 6- Dra. B.C. Graciela Queiruga - Dra. Aida Lemes Dra. Cristina Ferolla - B.C. María Machado - B.C. Cecilia Queijo B.C. Paola Garlo - Dra. Gabriela Parallada M.Sc. Pesquisa neonatal BPS: Lo que puede prevenir una gota de sangre. 10/2010.
- 7- Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Poggi C: Dopamine infusion: a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7 (3): 249-51.
- 8- Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R: False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen* 2003; 10 (1): 2-4.

9. Pesquisa neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre. Dra. B. C. Graciela Queiruga, Dra. Aida Lemes, Dra. Cristina Ferolla, B. C. María Machado, B. C. Cecilia Queijo, B. C. Paola Garlo. BPS, octubre 2010. 1° edición.
- 10-L.Moore Keith; Persaud T.V.N.; G. Torchia Mark. Embriología clínica. 9a ed. Elsevier; 2013.
- 11 Melmed, S. ; Polonsky S. K.; Reed Larsen P.; Kronenberg H. M.; Williams Tratado de Endocrinología. Elseiver España, SLU, España 2003.
12. Nelson tratado de Pediatría 21° edición. Robert Kliegman, Joseph St. Geme, Nathan Blum, Samir Shah, Robert C. Tasker. Año 2020. 3884 páginas
13. Estadística médica: conceptos y aplicaciones al inicio de la formación médica. Carlos KETZOIAN Fernand BOUTROS TONI. Montevideo. Oficina del libro - FEFMUR, 2003. 255p.
14. G. Queiruga, J. Vázquez, P. Garlo, K. Franca, A. Soria, A. Pacheco. Archivos de pediatría. Hipotiroidismo congénito, un tema vigente. ¿Qué pasa con prematuros y gemelares? Consultado en noviembre de 2021. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000400006].
15. Verónica G. González, Zulma C. Santucci, Jorgelina Pattin, Lic. María Apezteguía, Gustavo Borrajo. Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia. Archivos de Pediatría del Uruguay 2009; 80(1): 43-50
16. C.M. Flores-Roblesa, I.A. Coronado-Zarcoa, C. Ortega-González, G. Arreola Ramírez y E. Reyes Muñoz. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. [Internet]. 2018. Consultado en noviembre de 2021. [Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325240589_Tamizaje_neonatal_de_hipotiroidismo_congenito_analisis_de_la_evidencia_actual_y_propuesta_de_tamizaje_para_la_poblacion_mexicana]