



Incidencia de hipotiroidismo y niveles séricos de la tirotropina en neonatos

Luz Rosalba Topete-González,^a Sergio Alberto Ramirez-García,^b Griselda Guadalupe Macías-López,^c Rogelio Troyo-Sanromán,^d Irma Mirella Ramos-Ramírez,^a María Elizabeth Margarita Elizondo-Rueda,^a Nory Dávalos-Rodríguez,^b Jaime Guillermo González-Gamez,^e Carlos Enrique Cabrera-Pivaral^f

Hypothyroidism incidence and thyrotropin serum levels in newborns

Background: congenital hypothyroidism is the third sub-clinic hereditary disease in Mexico. Infants with total or partial underactive thyroid gland presented at birth showed high levels of thyrotropin. This allows identifying patients at risk for developing it through screening tests. The aim was to determinate the incidence of neonatal congenital hypothyroidism in newborns in our hospital as well as set the cut-off value in screening test.

Methods: samples from 4049 cord blood of newborns were processed. TSH was measurement by ELISA. Probands with high values subsequently underwent to confirmatory testing TSH micro-particle immunoassay.

Results: the results showed incidence of hypothyroidism of 1.2 per 1000 newborns. The cut-off value obtained in the screening test was 26.63 mUI/L.

Conclusions: TSH values showed a different distribution compared with previous studies in the Mexican population and also a higher hypothyroidism incidence.

Key words

thyrotropin
hypothyroidism
neonatal screening

El hipotiroidismo congénito se debe a la ausencia congénita anatómica de la glándula tiroides o a un defecto del eje hipotálamo-hipófisis-órganos diana relacionado con la función de la glándula tiroides, lo que se traduce en deficiencia o disminución de la producción de las hormonas tiroideas, cuyo papel es clave en el desarrollo físico y del sistema nervioso central. El hipotiroidismo congénito es una de las urgencias endocrinológicas más comunes y representa la causa más frecuente de retraso mental prevenible en el infante.¹

Los métodos de tamiz para la detección precoz del hipotiroidismo son rápidos, confiables y económicos, por lo que en numerosos países son obligatorios, ya que con ellos es posible prevenir las anomalías neurológicas irreversibles secundarias. Estas pruebas hacen posible la detección en el periodo neonatal de los niños con deficiencia tiroidea, lo que permitirá tratarlos con la administración oral de tiroxina. En México, desde 1988 es obligatorio el tamiz neonatal para la detección del hipotiroidismo congénito, de acuerdo con la *Norma oficial mexicana NOM-007-SSA2-1993, atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio* y con la *Norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento*.^{2,3}

En la población mundial se ha estimado una frecuencia de 1:2000 a 1:3000 recién nacidos, sin embargo, existen diferencias en cuanto a los grupos étnicos y las poblaciones. En los blancos no hispanos se ha informado 1:3600; en los caucásicos europeos, 1:6000 a 1:7000; en la población mexicana, 1:2800. En Estados Unidos, la incidencia es de 1:3000 nacidos vivos, más alta en los hispanos y en los nativos americanos comparada con la registrada en la población de ascendencia afroamericana.

En la población mexicana existe gran diversidad genética con diferencias en cuanto al mestizaje, lo que se puede traducir en diversas tasas metabólicas en las distintas regiones del país. También existen diferencias históricas, geográficas, culturales, sociales y en el medio ambiente. Estos factores en su conjunto se traducen en la diversidad de las tasas del hipotiroidismo congénito y en la distribución de los niveles séricos de la tirotropina y de los niveles de las hormonas tiroideas. En la región del noreste se han observado frecuencias mayores y en la región del centro, menores.^{4,5} El efecto del ambiente también se puede apreciar en los hispanos que migran a Estados Unidos, quienes presentan una incidencia distinta a la de su país natal.^{4,6}

En la presente investigación se registran los resultados del análisis de sangre del cordón umbilical por ELISA y quimioluminiscencia para la detección de hipotiroidismo congénito, mediante la cuantificación

Introducción: el hipotiroidismo congénito ocupa el tercer lugar de las enfermedades hereditarias subclínicas en México. Los neonatos con hipofunción total o parcial de la glándula tiroidea presentan concentraciones altas de la tirotropina, lo que permite identificar los casos probables con riesgo para desarrollar hipotiroidismo mediante las pruebas de tamiz. El objetivo de esta investigación fue determinar la incidencia de hipotiroidismo congénito neonatal en los recién nacidos y establecer el valor de corte en el ensayo de la prueba de tamiz.

Métodos: se procesaron 4049 muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos. Se cuantificó la hormona estimulante de la tiroides mediante ELISA. A los niños con valores elevados se les realizó la prueba

confirmatoria mediante ensayo inmunoenzimático de micropartículas.

Resultados: se identificó una incidencia de hipotiroidismo de 1.2 por cada 1000 recién nacidos. El valor de corte para la hormona estimulante de la tiroides fue de 26.63 mUI/L en la prueba de tamiz.

Conclusiones: los valores de la hormona estimulante de la tiroides mostraron una distribución diferente a los de otras investigaciones en población mexicana, así como una incidencia más elevada de hipotiroidismo.

Palabras clave

tirotropina
hipotiroidismo
tamizaje neonatal

Resumen

de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), así como también la distribución de sus niveles en recién nacidos del occidente de México, hijos de padres de estrato socioeconómico medio.

Métodos

Se obtuvieron muestras de sangre del cordón umbilical de 4049 recién nacidos derechohabientes del Hospital Regional “Dr. Valentín Gómez Farías” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en Zapopan, Jalisco, México, provenientes de Aguascalientes ($n = 758$), Jalisco ($n = 2184$) y Nayarit ($n = 1107$) y derivados de los servicios de tococirugía y pediatría entre enero de 2004 y marzo de 2005; habían nacido de parto eutócico entre las 38 y 40 semanas de gestación.

Las muestras de sangre se depositaron en hojas de papel filtro (tarjeta de Guthrie), de las cuales se obtuvieron discos de 3 mm de diámetro mediante perforación manual. Los niveles de la TSH se cuantificaron con el ensayo inmunoenzimático UMELISA® TSH Neonatal, que para la extracción en fase sólida utiliza placas de tiras con pozos revestidos previamente con anticuerpos monoclonales anticadena β de la TSH. En cada placa de ELISA se procesaron 81 muestras de sangre, con seis calibradores, una muestra control interna (con rango conocido según el lote) y una muestra control externa para tres corridas diferentes (conforme las recomendaciones del fabricante). Los recién nacidos positivos para hipotiroidismo (con niveles de la TSH mayores de 25 UI/L) se confirmaron por quimioluminiscencia con el ensayo automatizado AXSYM® (> 4 UI/L). Finalmente, se determinó el punto de corte por percentiles para los niveles de la TSH en la población analizada.

Se realizó exploración física e imagenológica (gammagrafía y resonancia magnética) a todos los

recién nacidos positivos para hipotiroidismo, con la finalidad de descartar disgenesias, ectopias, bocio e hipoplasias tiroideas. En la anamnesis se interrogó a la madre acerca de la exposición al yodo y el consumo durante el embarazo de fármacos antitiroideos, amiodarona, hierro, carbonato de calcio, colesteraquina, gel de hidróxido de aluminio, sucralfato, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y rifampicina. También se descartó la enfermedad renal concomitante y la exposición a bifenilos polibromados o policlorinados y resorcinol.

Se estimaron las medidas de tendencia central, la desviación estándar y el coeficiente de variación. La tasa de incidencia del hipotiroidismo se calculó por cada 1000 nacidos vivos mediante la χ^2 y se comparó con las incidencias informadas en otras investigaciones, para ello se estimó el valor de p y los valores < 0.05 se consideraron significativos.

La investigación fue aprobada por la Coordinación de Investigación y el Comité de Ética y Bioseguridad del Hospital Regional “Dr. Valentín Gómez Farías”, con el número de registro CEIOF428/2005. Su realización se hizo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y el Tratado de Belmont. Los padres de los recién nacidos firmaron el consentimiento informado, en el cual autorizaron la toma de muestras de sangre del cordón umbilical.

Resultados

El promedio para los valores de la TSH en la población analizada fue de 3.17 mUI/L, con una mediana de 1.96 mUI/L y una moda de 0.0 mUI/L. El valor mínimo cuantificado fue de 0.0 mUI/L y el valor máximo fue de 102.49 mUI/L, con un error estándar de 0.06. La distribución de la TSH en la población analizada indicó que 50 % de los neonatos analizados se encontraba en los percentiles 25 y 50, 15 % en el

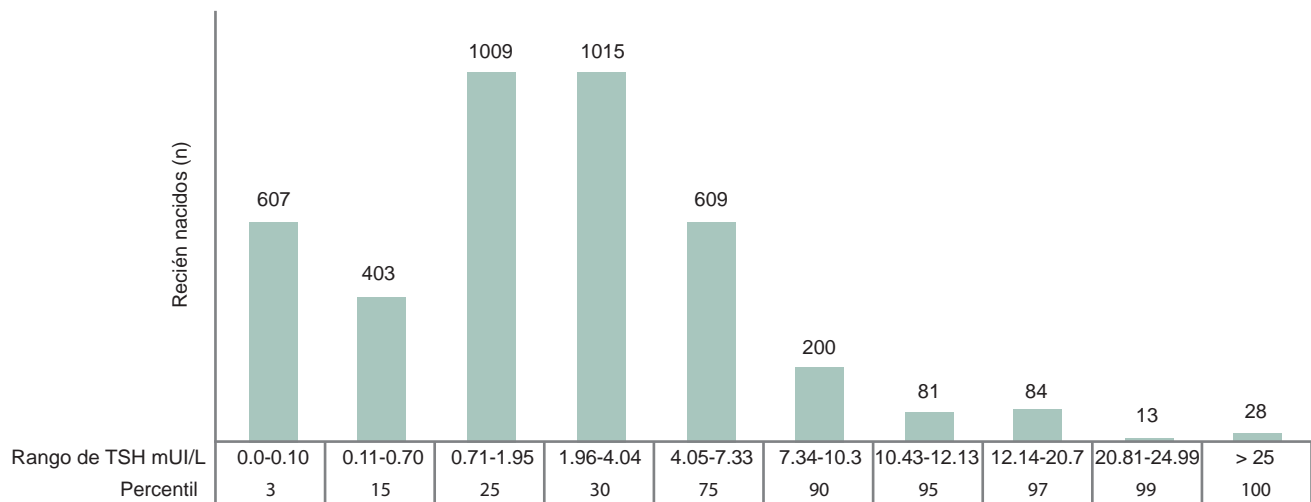


Figura 1 Distribución de los valores de la hormona estimulante de la tiroides en recién nacidos del occidente de México

percentil 75, 14.99 % de los casos índice en el tercer percentil, aproximadamente 10 % en el percentil 15, 4.93 % en el percentil 90, 2 % en los percentiles 95 y 97 y 0.32 % en el percentil 99.5 (figura 1). El 0.69 % de la población analizada se encontraba por encima del percentil 99, sugestivo de hipotiroidismo congénito. El punto de corte para la prueba de tamiz por ELISA fue de 26.63 mUI/L, con un percentil de 99.5, que abarca el promedio de la población estudiada. Por quimioluminiscencia se confirmó que los recién nacidos con el rango de 25 a 26.4 mUI/L no presentarán hipotiroidismo congénito.

El promedio para los niveles de la TSH en los recién nacidos con diagnóstico sugestivo de hipotiroidismo fue de 25 mUI/L ($n = 26$), con una mediana de 26.52 mUI/L y una moda de 26.96 mUI/L. El valor mínimo cuantificado en este grupo fue de 24.9 mUI/L y el valor máximo fue de 102.49, con un error estándar de 7.60. Con la cuantificación por quimioluminiscencia (> 4 mUI/L) se confirmaron cuatro recién nacidos con hipotiroidismo congénito. La tasa global fue de 0.99 por cada 1000 recién nacidos de los estados de Aguascalientes, Jalisco y Nayarit.

La tasa de hipotiroidismo congénito encontrada en Jalisco fue de 0.916, mientras que en la población de Nayarit fue de 1.807; el promedio para ambos fue de 1.215 por cada 1000 recién nacidos. La tasa para esos estados en el informe nacional es de uno por 2629 (0.38 casos por 1000), que al compararla con los valores obtenidos en esta investigación resultó no ser significativa para Jalisco ($p = 0.19$) y significativa para Nayarit ($p = 0.01$).

En cuanto al estado de Aguascalientes, de los siete casos con niveles elevados por el método de UME-LISA® TSH Neonatal, ninguno presentó concentraciones elevadas de la TSH en la prueba confirmatoria

con quimioluminiscencia, por lo que la tasa de hipotiroidismo congénito fue de cero por 1000 (cuadro I).

Ninguno de los casos confirmados presentó rasgos clínicos ni disgenesias, ectopías, bocio o hipoplasias de la tiroides que pudieran ser identificados mediante gammagrafía y quimioluminiscencia. El diagnóstico etiológico final fue dishormonogénesis. Mediante la anamnesis no se identificaron familiares con la enfermedad ni factores ambientales asociados; todos los casos fueron *de novo*.

En cuanto al análisis interensayo del coeficiente de variación de la TSH en los tubos blanco, a medida que aumentó la variabilidad fue menor a 40 %, aceptable para las pruebas de tamiz. No se alteró la exactitud de la prueba ya que la muestra control presentó variaciones intermedias de fluorescencia en el rango de los calores de su dosis. El control en 99 % de los casos dio resultados dentro del rango estipulado (cuadro II).

Discusión

Esta es la primera investigación en población mexicana que muestra el punto de corte y la distribución por percentiles para los niveles séricos de la TSH en sangre del cordón umbilical de recién nacidos. Establecer el punto de corte es importante, ya que la población mexicana se caracteriza por diferentes grados de mestizaje, lo que se traduce en los rasgos metabólicos y en los niveles séricos de la TSH.

Se identificó que los niveles > 26.63 mUI/L se pueden considerar sugestivos de hipotiroidismo, lo que equivale a 1.63 mUI/L por encima del valor establecido en el lineamiento para la detección y tratamiento oportunos del hipotiroidismo congénito en la población mexicana.⁷ Considerando este punto en el tamiz

Cuadro I Incidencia de hipotiroidismo congénito en 4049 recién nacidos

Estado	Tamiz por fluorescencia			Confirmados por quimioluminiscencia			
	> 25 mUI/L Elevados	Total	Tasa × 1000	> 4 mUI/L Positivos	Negativos	No realizados	Tasa × 1000
Aguascalientes	7	758	9.23	0	7	0	0.00
Nayarit	6	1 107	5.42	2	4	0	1.81
Jalisco	13	2 184	5.95	2	11	0	0.92
Total	26	4 049	6.42	4	22	0	0.99
Jalisco y Nayarit	19	3 291	5.77	4	15	0	1.215

que realizamos, 0.35 % de la población tuvo valores de la TSH entre los 25 y 26.4 mUI/L, sin datos de hipotiroidismo congénito detectables en la exploración física y la prueba confirmatoria para la cuantificación de la TSH. Por quimioluminiscencia, este grupo tenía valores inferiores a los 4 mUI/L, con lo cual se estableció con certeza que no presentaba hipotiroidismo congénito. La tasa de error para la distribución de la TSH fue baja por ELISA, lo que apoya la validación del punto de corte para nuestra población.

Nuestro estudio escapa a los errores o a los resultados falsos negativos relacionados con la edad gestacional o con el control de calidad, dado los estándares que se establecieron (cuadro II).⁸

El análisis de los niveles de la TSH mostró una distribución muy similar a la identificada en dos investigaciones previas en la población mexicana: más de 90 % de los recién nacidos presentó niveles de la TSH en el rango de 0 a 10 mUI/L.^{9,10} Los dos informes previos fueron realizados en población perteneciente a todos los estratos socioeconómicos, uno en población del centro de México y el otro en poblaciones de todo el país. Nuestro estudio fue efectuado en neonatos cuyos padres pertenecían al estrato social medio, lo cual es importante porque los valores de la TSH son propios para el grupo poblacional analizado y no se pueden extrapolar a otras regiones de México ni a otros estratos socioeconómicos.

Los resultados de la investigación realizada en el país indican una frecuencia de hipotiroidismo de 0 % para niveles entre los 15 y 30 mUI/L de la TSH. El estudio del centro mostró una frecuencia de 7.5 % y nuestro análisis reveló una frecuencia de 3.1 %, lo que pudiera indicar diferencias metabólicas en la síntesis o liberación de la TSH, así como diferencias funcionales del eje de la retroalimentación negativa pituitaria-hipófisis-tiroides, como resultado de la diversidad genética que caracteriza a la población mexicana.^{11,12}

La tasa global en nuestra población mostró una incidencia más alta de hipotiroidismo congénito que la

estimada previamente (de 4.12).¹⁰ Lo mismo sucedió con las incidencias estimadas para Jalisco y Nayarit. En la población de Aguascalientes, la tasa fue de 3.33 en una investigación previa y de 0 % en el presente trabajo.¹⁰ En la región norte del país, en población de estrato social medio derechohabiente del ISSSTE (como la aquí analizada), la incidencia de hipotiroidismo congénito fue de 3.5 por 10 000,¹ mientras que en población del centro con las mismas características socioeconómicas la incidencia fue de 2.6 por 10 000.¹³

Las variaciones en estas cifras reflejan que en los estados de Jalisco y Nayarit se deben realizar más estudios de tamiz y acerca del control de los factores de riesgo de hipotiroidismo congénito; en la población de Aguascalientes traducen el impacto de los programas de detección metabólica para la detección del hipotiroidismo congénito.

En cuanto a la etiología del hipotiroidismo congénito, en la población mexicana se ha reportado que la causa más frecuente es la ectopia de la glándula tiroides (57.46 %) y que son menos frecuentes el bocio y la dishormonogénesis (6.63 %).⁵ En la presente investigación se demostró que todos los casos fueron ocasionados por la dishormonogénesis. Estas diferencias en la etiología también pueden estar relacionadas con los genotipos propios de la población del occidente del país.

Conclusiones

La investigación presentada aporta el punto de corte de los valores de la TSH por el método de tamiz propios para la población que se analizó. Las diferencias en la distribución de los valores de la TSH, del hipotiroidismo congénito y en su etiología, resultantes de la comparación con otros estudios efectuados en la población mexicana, son producto de la diversidad genética que caracteriza a México.

El diseño de nuestro estudio permitió eliminar sesgos en los valores de la TSH relacionados con la

Cuadro II Precisión en las curvas de los estándares para el cálculo de la hormona estimulante de la tiroides en tamiz para dosis conocidas*

		Hormona estimulante de la tiroides				
		Estándar 0 (0 mUI/L)	Estándar 25 (25 mUI/L)	Estándar 50 (50 mUI/L)	Estándar 200 (200 mUI/L)	Control 12.39- 35.65 mUI/L
2004	Promedio	4.80	21.18	36.78	111.00	18.07
	DE	4.37	8.09	12.17	17.07	6.70
	% de precisión	91.03	38.19	33.09	15.38	37.08
11.04 a 27.45 mUI/L						
2005	Promedio	5.99	20.51	35.40	112.98	16.69
	DE	7.39	8.41	10.97	16.12	6.29
	% de precisión	123.41	41.01	30.98	14.27	37.70
Total	Promedio	5.07	21.03	36.47	111.45	17.76
	DE	5.15	8.09	11.83	16.74	6.58
	% de precisión	101.55	38.48	32.44	15.02	37.06

*Valores de intensidad de la fluorescencia. DE = desviación estándar

edad gestacional al nacimiento. Se eliminó también la probabilidad de sesgos generados por aspectos operativos, ya que en todos los casos se tomó el cordón umbilical inmediatamente después del nacimiento. También se descartó la deficiencia de yodo debida a factores ambientales, que se documentó en el interrogatorio clínico de los padres de los recién nacidos.

En estudios posteriores en la población de occidente se deberán considerar los marcadores genéticos de susceptibilidad o de protección para hipotiroidismo congénito, lo cuales no fueron incluidos en los objetivos de este estudio.

Dado que México es un país con grandes contrastes en cuanto a su diversidad genética, factores geográficos y socioeconómicos, es necesario efectuar estu-

dios específicos en función de las distintas variables ambientales.

Agradecimientos

A los doctores Francisco Muñoz Valle y Alejandra García Zapien, por las recomendaciones para realizar el trabajo experimental y para el control de calidad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aLaboratorio de Análisis Clínico, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías"

^bInstituto de Investigaciones sobre la Salud Pública, Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México

^cDepartamento de Farmacobiología, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías

^dConsultoría de Estadística, Coordinación de Investigación, Centro Universitario de Ciencias de la Salud

^eDirección de Enseñanza e Investigación Médica, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías"

^fCentro de Investigación en Desarrollo Social, Centro Universitario de Ciencias de la Salud

^{a,e}Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, México

^{c,d,f}Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Sergio Alberto Ramírez-García
Teléfono: (33) 811 2983

Correo electrónico: sergio7genetica@hotmail.com

Referencias

1. Félix-Acosta JB, Melchor-Hurtado E. Hipotiroidismo congénito: resultado del programa de prevalencia en la Clínica Hospital Mochis, segundo nivel de atención médica del ISSSTE. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2003;8(2):16-20.
2. Gallegos-Flores NR, Godoy-Lozano EE, Alonso-Rubio M, González-Rubio M, Ojeda-Gallegos ME, Fragoso-Morales LE. Incidencia de hipotiroidismo congénito en San Luis Potosí. *Rev Mex Pediatr*. 2008;75(1):20-5. Texto libre en <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=30&IDARTICULO=15430&IDPUBLICACION=1580>
3. Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevención y control de los defectos al nacimiento. México: Secretaría de Salud; 2007. Texto libre en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/034ssa202.html>
4. Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla A, Villasís-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(5): 478-85.
5. Vela-Amieva MC, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras C, Ortega-Vázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo en México. *Salud Publica Mex*. 2004;46(2):141-8. Texto libre en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000055>
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito. Guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Santiago de Compostela, España: Consejería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Serie de Guías de Práctica Clínica; 2008.
7. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Tamiz neonatal. Detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. México: Secretaría de Salud; 2007. Texto libre en http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/Tamiz_Neonatal_lin_2007.pdf
8. Dilli D, Oğuz SS, Andiran N, Dilmen U, Büyükkaygıncı U. Serum thyroid hormone levels in preterm infants born before 33 weeks of gestation and association of transient hypothyroxinemia with postnatal characteristics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23 (9): 899-912.
9. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Publica Mex*. 1994;36(3):249-56. Texto libre en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=001358>
10. Vela-Amieva M, Hernández-Orozco C, Gamboa-Cardiel S, González-Contreras CR, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, et al. Hipertirotropinemia en recién nacidos mexicanos. *Salud Publica Mex*. 2003;(45)4:269-75. Texto libre en <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000439>
11. Guardado-Estrada M, Queipo Q, Meraz-Ríos M, Berumen-Campos J. Diversidad genética en la población mexicana: utilización de marcadores de ADN. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2008;71(3):162-74. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2008/hg083i.pdf>
12. Gelwane G, de Roux N, Chevenne D, Carel JC, Léger J. Pituitary-thyroid feedback in a patient with a sporadic activating thyrotropin (TSH) receptor mutation: implication that thyroid-secreted factors other than thyroid hormones contribute to serum TSH levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2787-91. Texto libre en <http://jcem.endojournals.org/content/94/8/2787.long>
13. López-Tamanaja N, Zavala MA, Mendoza DS, Rodríguez JJ, Medina MMT, Camacho LEM. Identificación de hipotiroidismo congénito en un hospital general, mediante el tamiz neonatal. *Rev Mex Pediatr*. 1999;66(3):102-3. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-1999/sp993e.pdf>