

# Tamiz neonatal del hipotiroidismo congénito en México. Frecuencia en los últimos diez años

DRA. MARCELA VELA, BIOL. SALVADOR GAMBOA, E.E. BLANCA E. AGUIRRE, E.E. ISABEL CICERÓN, Q.F.B. MARTHA E. PÉREZ-ANDRADE, Q.F.B. JOEL ORTIZ, Q.F.B. ARACELI URIÓSTEGUI, Q.C. CLAUDIA GONZÁLEZ, DR. ÁNGEL CATALÁN, DR. GREGORIO PÉREZ-PALACIOS, DR. ANTONIO VELÁZQUEZ

## RESUMEN

El hipotiroidismo congénito, es una urgencia endocrinológica que requiere tratamiento inmediato. El tamiz neonatal es el método mundialmente aceptado para su detección oportuna; en México es obligatorio desde 1988. Este artículo refiere la frecuencia del hipotiroidismo congénito en México en los últimos diez años. La frecuencia global nacional obtenida mediante el tamizado de 1,547,009 recién nacidos, es de 3.9 por cada 10,000 recién nacidos, cifra ligeramente mayor que la de otros países. Conocer estos datos permite mejorar las estrategias y la operatividad de los programas de tamiz neonatal existentes; sirve para reafirmar que el hipotiroidismo congénito es un problema de salud importante en nuestro país.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo congénito, tamiz neonatal, frecuencia de hipotiroidismo

## ABSTRACT

Congenital hypothyroidism is a birth defect that constitutes an endocrinological emergency. Its treatment must begin immediately. Neonatal screening is the world wide accepted way to establish an early diagnosis. It is mandatory in México since 1988. We present the results of the annual incidence of congenital hypothyroidism in Mexico in the last 10 years. Screening of 1,547,009 newborns, showed an incidence of 3.9 cases in 10,000 newborns, slightly higher than reported in other countries. The knowledge of these data are useful to optimize the existing screening programs and to implement new carefully planned strategies in our country.

**Key words:** Congenital hypothyroidism, neonatal screening, incidence of hypothyroidism.

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HTC) constituye una urgencia endocrinológica. Si no recibe tratamiento oportuno, tiene consecuencias devastadoras entre las que destaca el retraso mental irreversible<sup>1</sup>. El hecho de que los datos clínicos neonatales sean muy sutiles o no estén presentes en la mayoría de los casos, ha originado mundialmente los programas de "tamiz" neonatal, para "buscar" la enfermedad en todos los recién nacidos aparentemente sanos<sup>2,3</sup>. En nuestro país el tamiz neonatal se inició formalmente en 1988 con la expedición de la Norma Técnica 321<sup>4</sup> y actualmente su

realización es obligatoria para todos los centros de atención materno infantil, según lo establece la Norma Oficial Mexicana-007-SSA2-1993<sup>5</sup>. En la República Mexicana existen cerca de 1,125 unidades médicas de la Secretaría de Salud, de todos los niveles de atención, que realizan dicha prueba y los resultados iniciales del programa mexicano de tamiz neonatal han sido publicados<sup>6-10</sup>.

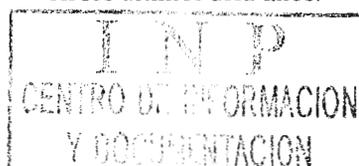
El establecimiento de los programas de tamiz neonatal en México ha sido un proceso difícil, inicialmente impulsado por el Instituto Nacional de Pediatría y ahora coordinado por la Dirección General de Salud Reproductiva de la Secretaría de Salud (SSA). Recientemente este esfuerzo ha tenido impacto en otras instituciones del Sector Salud, especialmente en el IMSS y el ISSSTE, donde desde hace un año iniciaron sus propios programas de tamiz neonatal para el HTC.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer la frecuencia de HTC en nuestro país, obtenida mediante el tamiz de los recién nacidos en el Secretaría de Salud en los últimos diez años.

Unidad de Genética de la Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. Dirección General de Salud Reproductiva, SSA

*Correspondencia:* Dra. Marcela Vela Amieva. Laboratorio de Genética de la Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700 C. Col. Insurgentes Cuicuilco México D.F. 04530 correo electrónico: amieva@servidor.unam.mx

*Recibido:* agosto de 1999. *Aceptado:* mayo, 2000.



**MATERIAL Y MÉTODO**

De 1989 a 1998, se analizaron 1,547,009 muestras de sangre de recién nacidos de las 32 Entidades Federativas del país, en 1,125 unidades médicas de primero, segundo y tercer nivel de atención, de la SSA. El cuadro 1 muestra el número de recién nacidos tamizados en cada Estado. Las muestras se obtuvieron por punción del talón entre 48 horas y 45 días de vida o bien mediante punción del cordón umbilical, en la primera media hora de vida; se depositaron en papel filtro Schleicher & Schuell 903-M™ (tarjeta de Guthrie oficial), con las técnicas internacionalmente aceptadas<sup>3,11,12</sup>; se dejaron secar por un mínimo de dos horas a temperatura ambiente. Las muestras secas se enviaron por mensajería a uno de los laboratorios del Programa para la Prevención del Retraso Mental de la SSA (figura 1), donde se cuantificó la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por el método de ELISA; se usaron estuches comerciales (Immuchem™ Neonatal TSH-MW ELISA ICN Pharmaceuticals, Inc.). Para realizar el método ELISA se obtuvo de cada tarjeta de Guthrie, con un perforador manual, un disco de 3 mm con un contenido promedio de 50 µL de sangre, que se depositó en placas de 96 pozos. Cada muestra se sometió a un proceso de elución, incubación y lavado; posteriormente cada placa fue leída en un lector Dynatech MR 5000, con filtro de 450 nm de absorbancia. En cada placa se colocaron seis estándares de concentración conocida de TSH y tres controles (alto, medio, bajo) de la misma hormona. Los controles de calidad externos del programa son provistos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta<sup>13</sup>. Las muestras elevadas fueron procesadas dos veces. Los neonatos de término con valores de TSH por arriba de 20 µUI/mL para sangre de talón y de 40 µUI/mL para sangre de cordón fueron considerados positivos; los prematuros con valores de TSH por arriba de 18 µUI/mL para sangre de talón y de 35 µUI/mL para sangre de cordón se consideraron positivos, es decir, sospechosos de HTC, procediéndose a su localización para la realización de exámenes confirmatorios consistentes en perfil tiroideo, edad ósea y gammagrafía; este último estudio no se ha podido realizar en todos los pacientes, debido a que en algunas Entidades Federativas no cuentan con el mismo. En la mayoría de los casos el perfil tiroideo se realizó mediante radioinmunoanálisis (RIA). Cuando los resultados fueron positivos, el recién nacido se registró como caso confirmado de HTC, iniciándose el tratamiento consecuente, con L-tiroxina (Tiroidine<sup>MR</sup>

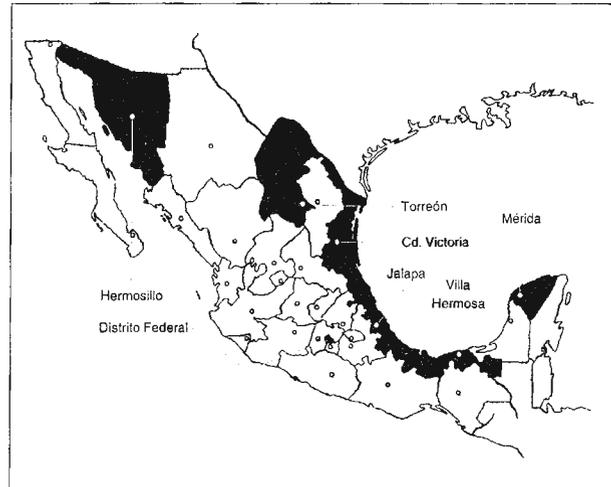


Figura 1. Mapa de los laboratorios regionales de tamiz neonatal en México.

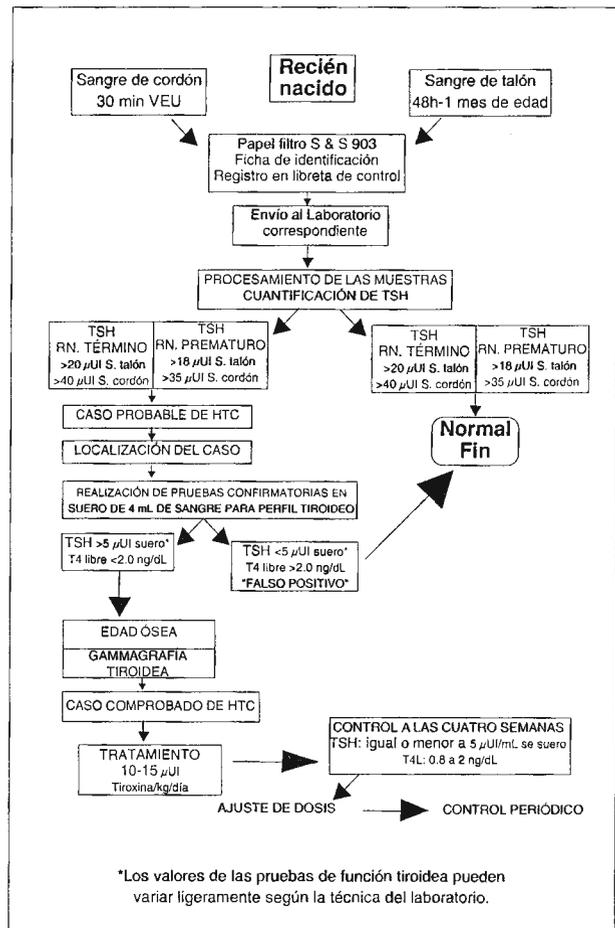
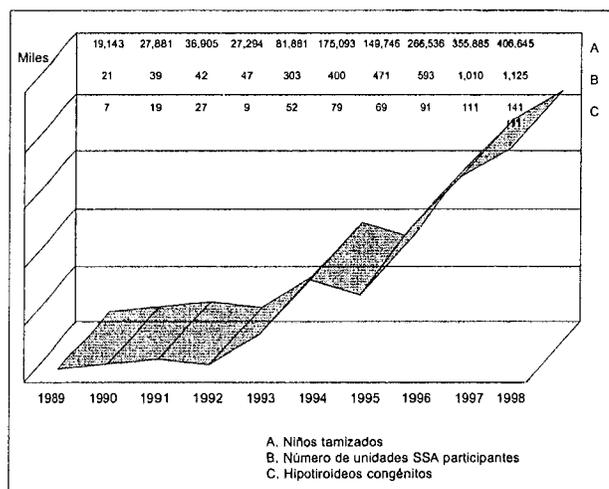


Figura 2. Ruta crítica para la operación del programa de tamizaje en México.

\*Los valores de las pruebas de función tiroidea pueden variar ligeramente según la técnica del laboratorio.



**Figura 3.** Evolución del programa de tamiz neonatal en México, en los últimos 10 años.

tabletas). La dosis utilizada fue de 10 a 15 mg/kg/día, por vía oral, por la mañana y en ayuno, según lo establecido en la literatura<sup>14,15</sup>. El ajuste de la dosis se realizó a las cuatro semanas. En la figura 2 se muestra la ruta crítica para la operación del programa de tamiz en México de la Secretaría de Salud.

La frecuencia anual de HTC se calculó como el número de casos confirmados en cada año sobre el número total de recién nacidos tamizados en dicho período (frecuencia), multiplicada por 10,000<sup>16</sup>.

## RESULTADOS

Desde enero de 1989 hasta diciembre de 1998, hemos tamizado 1,547,009 recién nacidos, en un número cada vez mayor de unidades médicas (figura 3). Todos los Estados de la República están representados en la muestra anterior; Baja California Sur es la entidad que ha tamizado un menor número de neonatos (14,957), el Distrito Federal que ha tamizado el mayor número (332,717), como se observa en el cuadro 1. Se han encontrado 605 casos de HTC confirmados, lo que indica una frecuencia global nacional de 3.9 por cada 10,000 recién nacidos (cuadro 2). La proporción de falsos positivos en nuestro programa es de 0.031% (1 de cada 3,223 recién nacidos) y hasta el momento hemos detectado 14 casos falsos negativos (1 de cada 110,500 recién nacidos). De los 605 casos confirmados, 382 (63.1%) son femeninos y 223 (36.9%) son masculinos lo que señala una predominancia del sexo femenino de 1.71:1; la frecuencia de esta enfermedad en los últimos 10 años se muestra gráficamente en la figura 4.

**Cuadro 1.** Número de recién nacidos tamizados por Entidad Federativa

ESTADOS	TAMIZADOS 1989-1998
Aguascalientes	24,394
Baja California Norte	36,227
Baja California Sur	14,957
Campeche	17,116
Coahuila	31,432
Colima	15,443
Chiapas	44,377
Chihuahua	19,667
Distrito Federal	332,717
Durango	25,504
Guanajuato	42,991
Guerrero	33,599
Hidalgo	38,586
Jalisco	49,824
México	190,009
Michoacán	49,396
Morelos	36,916
Nayarit	24,854
Nuevo León	47,955
Oaxaca	25,042
Puebla	28,109
Querétaro	23,142
Quintana Roo	16,790
San Luis Potosí	38,267
Sinaloa	26,562
Sonora	52,041
Tabasco	41,646
Tamaulipas	73,938
Tlaxcala	30,859
Veracruz	46,581
Yucatán	20,118
Zacatecas	47,950
<b>TOTAL</b>	<b>1,547,009</b>

## DISCUSIÓN

El estudio de la frecuencia de algunos defectos al nacimiento, por ejemplo de la fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y galactosemia entre otros, mediante al análisis de casos diagnosticados a través del tamiz neonatal ha sido un método ampliamente utilizado en otros países en los cuales los programas de tamiz neonatal para dichas enfermedades son obligatorios<sup>17,18</sup>. El tamiz neonatal revela que la frecuencia global mundial de HTC es de dos a tres

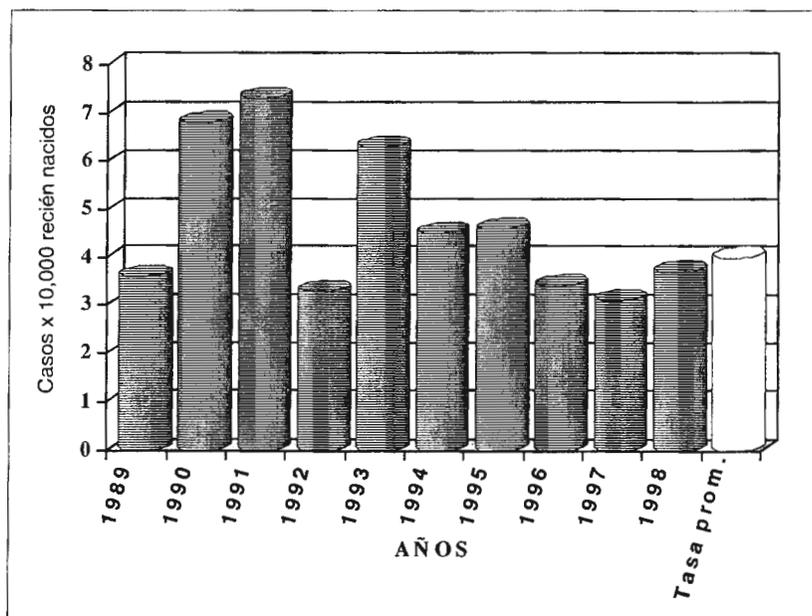


Figura 4. Frecuencia anual de hipotiroidismo congénito en los últimos 10 años.

casos por cada 10,000 recién nacidos<sup>19,20</sup>. En nuestro país en los últimos 10 años, la frecuencia de HTC ha variado de 3.1 a 7.3 por cada 10,000 recién nacidos, cifra mayor a la de otros países según los estudios de Toubanc<sup>19</sup>. Es interesante destacar que este mismo autor sostiene que en Estados Unidos de Norteamérica, la población de origen hispano es la que tiene la mayor frecuencia de este defecto al nacimiento<sup>21-24</sup>.

Los resultados de nuestro programa de tamiz neonatal, con una muestra de más de un millón de recién nacidos, parecen confirmar que en las poblacio-

Cuadro 2. Frecuencia anual de hipotiroidismo congénito de enero de 1989 a diciembre de 1998

Año	Recién nacidos tamizados	Casos confirmados	Tasa x 10,000 recién nacidos
1989	19,143	7	3.6
1990	27,881	19	6.8
1991	36,905	27	7.3
1992	27,294	9	3.2
1993	81,881	52	6.3
1994	175,093	79	4.5
1995	149,746	69	4.6
1996	266,536	91	3.4
1997	355,885	111	3.1
1998	406,645	141	3.4
Total	1,547,009	605	3.9

nes "hispanicas", es más frecuente el hipotiroidismo.

Las variaciones observadas en los primeros años del programa, especialmente la de 1991 (7.3 casos por 10,000 recién nacidos), pudiesen deberse más que a un comportamiento real de la enfermedad, a un sesgo, puesto que en esas fechas se recibían con mayor frecuencia muestras de niños "seleccionados" con sospecha de la enfermedad por ejemplo niños con ictericia prolongada, fontanela posterior amplia, hernia umbilical, etc.; en cambio en la actualidad se reciben muestras de todos los recién nacidos, sin selección previa. Es pertinente señalar, que en el último año estamos realizando el tamiz para HTC en niños que fallecen en forma inmediata en el cuero y es interesante que de 25 muestras analizadas, 2 (8%) mostraron

cifras de TSH por arriba del valor de corte de 40  $\mu\text{UI/mL}$ . Esta elevada proporción de sospechosos de HTC en fallecidos está siendo estudiada por nuestro grupo, pero en forma preliminar nos lleva a pensar que el HTC pudiese ser un factor que contribuye en forma importante a la mortalidad perinatal.

Nuestros resultados muestran que el HTC es más frecuente en el sexo femenino (63.1%); su predominio en mujeres, cuya causa se desconoce, se presenta en otras poblaciones<sup>21</sup>.

Nuestro programa ha mejorado a lo largo del tiempo y los pasos críticos tales como el lapso entre la toma de la muestra hasta el inicio del tratamiento, ha cambiado sensiblemente; por ejemplo, en 1994 dicho tiempo promedio era de 54 días (con límites de 18 a 73); en 1998 fue de 27 días (con límites de 4 a 41). Este tiempo todavía es prolongado; uno de nuestros objetivos inmediatos es disminuirlo.

Es bien sabido que en países o zonas geográficas con deficiencia de yodo es mayor la frecuencia de HTC<sup>25,27</sup>. La elevada frecuencia de HTC observada en nuestro país pudiese estar relacionada con dicha deficiencia.

El conocimiento de esta información es útil para diseñar estrategias y establecer prioridades con miras a una mejor operatividad del tamiz neonatal en nuestro país. Esta es la primera publicación en la que se da a conocer la frecuencia anual del HTC en México, en el último decenio.

## CONCLUSIÓN

La frecuencia del hipotiroidismo congénito en México es de 3.9 casos por cada 10,000 recién nacidos, predomina en el sexo femenino (1.71 mujeres por 1 hombre) y es más frecuente que en países de Europa, América del Norte y del Sur. Las causas de que este defecto congénito se presente más frecuentemente en nuestro país están siendo investigadas por nuestro grupo, especialmente en lo que se refiere a la deficiencia de yodo en algunas zonas de la República Mexicana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The Thyroid and its Diseases. 6<sup>th</sup> Ed. New York, Churchill Livingstone Inc. 1996;pp33-112
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics. Issues in newborn screening. Pediatrics 1992;59:345-8
- LaFranchi S, Dussault JH, Fisher DA, Foley TP, Mitchell ML. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1993;91:1203-9
- Norma Técnica 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. Diario Oficial de la Federación. Tomo CDXX no. 14, 22 de septiembre de 1988;88-90
- Norma Oficial Mexicana-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. Diario Oficial de la Federación Tomo CDXCVI No. 5 México, D.F. 6 de enero de 1995
- Villarreal ML, Gafindo LM, Velázquez A. Newborn genetic screening: the Mexican program. In Lisker R, Armendares S. Eds. Human Genetics Amsterdam Excerpta Medica 1977;pp214-24
- Velázquez A. Neonatal screening in countries with socioeconomic developmental problems: results of an international inquiry. In Farriaux JP, Dhondt JL eds. New Horizons in Neonatal Screening. New York Elsevier, 1994;pp301-3
- Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud Pública Mex 1994;36:249-56
- Loera-Luna, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velázquez A. Resultados del Programa para la Prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito. Bol Med Hosp Infant Mex 1996;53:259-63
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre B, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. J Med Screen 1999;6:77-9
- Kremer RD. Filter paper in clinical diagnostic screening. Clin Lab Products 1982;10:21-5
- Therrell BL, Panny SR, Davidson A, Eckman J, Hannon WH, Henson MA, et al. US newborn screening system guidelines: statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. Screening 1992;1:135-47
- Newborn Screening Quality Assurance Program. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Association of Public Health Laboratories (APHL). 4770 Buford Highway NE, MS/F43, Atlanta, GA 30341-3724
- Calzada LR, García CJ. Hipotiroidismo congénito. Acta Pediatr Mex 1996;17:360-3
- Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. Pediatrics 1997;100:E6
- Elandt-Johnson RC. Definition of rates: Some remarks on their use and misuse. Am J Epidemiol 1975;102:267-71
- Thalhammer O, Schuster D. A collaborative study. Frequency of inborn errors of metabolism, especially PKU, in some representative newborn screening centers around the world. Humangenetik 1975;30:273-9
- Ng WG, Kawamura M, Donnel GM. Galactosemia screening: methodology and outcome from worldwide data collection. In Therrell BL Ed. Advances in Neonatal Screening. Amsterdam Elsevier Science Pub. 1987;pp243-9
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. Horm Res 1992;38:230-5
- Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105 (suppl4):19-23
- Lorrey FW, Cunningham GC. Birth prevalence of primary hypothyroidism by sex and ethnicity. Hum Biol 1992;64:531-8
- Brown AL, Fernhoff PM, Milner BA, McEwen, Elsas LS. Racial differences in the birth prevalence of congenital hypothyroidism. J Pediatr 1981;99:934-6
- Frasier SD, Penny SD, Synder. Primary congenital hypothyroidism in Spanish-surnamed infants in Southern California. J Pediatr 1982;101:315-
- Penny R, Hoffman, Barton L. Congenital hypothyroidism in Spanish-surnamed infants in Southern California: increased incidence and clustering of occurrence. Am J Dis Child 1989;143:640-1
- Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M, Beckers C, Stubbe P. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. Biol Neonate 1986;49:322-30
- Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. Thyroid 1998;8:1185-92
- Charoensirawatana W, Janejai N, Boonwanich W, Tananchai P. Monitoring of the severity of iodine deficiency areas in Thailand using neonatal blood spots. 4<sup>th</sup> Meeting of the International Society for Neonatal Screening. Stockholm, Sweden 1999

