

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TITULO DEL TRABAJO

TIROTROFINA SERICA EN SCREENING NEONATAL:
INTERVALOS POBLACIONALES DE REFERENCIA Y
SU CORRELACION CLINICA

Trabajo de Tesis para optar al
Título Doctor en Medicina y Cirugía.

Nombre del Autor

María Lucy Yaniskowski

CÓRDOBA
REPUBLICA ARGENTINA

2010

COMISION DE SEGUIMIENTO DE TESIS:

Director:

Prof. Dr Luciano Setti

Integrantes:

Prof. Dr Tomás Caeiro

Prof. Dr Daniel Alberto Quiroga

Artículo 30 del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA
CON LAS OPINIONES DE LA TESIS”

DEDICATORIA

A mi familia:

Por su amor y sabiduría,
por el tiempo robado de sus vidas,
por la confianza depositada en mí,
por el esfuerzo realizado en aras
de mi formación personal y profesional,
y porque mucho de lo que soy se los debo a ellos.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr Luciano Setti, por su entusiasmo, confianza y aliento transmitido desde que conoció el proyecto.
- Al Dr Tomás Caeiro, por su generosa y respetuosa contribución en la corrección del manuscrito.
- Al Dr Daniel Quiroga, por compartir su experiencia y conocimientos pediátricos.
- Al Hospital Privado de Córdoba por el apoyo institucional y logístico.
- A los integrantes del Laboratorio de Hormonas del Departamento de Bioquímica del Hospital Privado de Córdoba por el apoyo en la ejecución del programa de Screening.
- Al Dr Eduardo Wyse, por haberme dado la oportunidad de realizar mi práctica en Endocrinología Pediátrica, así como su disponibilidad y consejos en los momentos difíciles.
- A la Dra Sonia Iorkansky quien me transmitió sus conocimientos sobre las enfermedades tiroideas pediátricas y su entusiasmo en la investigación.
- Al Personal de Cómputos del Hospital Privado de Córdoba que hicieron posible el software para el Screening neonatal
- A todas las secretarías que permanentemente colaboran en las diversas áreas del programa.
- A los pediatras, colegas y amigos, por el acompañamiento, aporte de sus conocimientos y ayuda en la exploración de la tesis.
- A las Licenciadas en Economía Magister en Estadística: Norma Patricia Caro y María Inés Stimolo del Instituto de Estadística y Demografía de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad Nacional de Córdoba por su invalorable ayuda en el procesamiento de datos.
- A mi esposo, desafortunadamente ausente, por su incansable apoyo durante mi carrera profesional. A mis hijos Javier, Cecilia y Verónica por sus sugerencias en la confección del manuscrito.
- A todos mis amigos que soportaron estoicamente mis comentarios sobre la tesis y que han hecho de mí una mejor persona.
- A todos los niños por quienes todo esfuerzo para evitar que sufran siempre merece la pena.

INDICE

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN.....	pag 9
Capítulo 2: MATERIALES Y MÉTODOS.....	pag 30
Capítulo 3: RESULTADOS.....	pag 38
Capítulo 4: DISCUSIÓN.....	pag 63
Capítulo 5: BIBLIOGRAFIA.....	pag 89

RESUMEN

ANTECEDENTES: La detección del hipotiroidismo congénito (HC) por el screening neonatal evita la morbilidad física con retardo mental. El screening del Hospital Privado de Córdoba (HPCba) utiliza como marcador bioquímico TSH sérica= 10 μ U/ml y T₄ como complemento. **HIPÓTESIS:** Es un método eficaz en el screening neonatal el uso de TSH sérica con un nivel de corte apropiado y rangos de referencia acorde a la edad. **OBJETIVOS:** Evaluar la capacidad de TSH sérica para detectar HC y obtener la frecuencia de HC. Definir el valor óptimo de corte y valores de referencia para TSH sérica. Identificar factores de riesgo que inciden sobre la elevación de TSH. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Todos los recién nacidos (RN) entre años 2001 y 2007. Se excluyeron TSH procesadas en otro laboratorio, menores de 0.5 mUI/ml, y las obtenidas después de 20 días de vida. Fueron excluidos los RN fallecidos antes del mes y con menos de 1.500 grs. La población en estudio se dividió en 3 grupos: total, grupo problema (TSH >10) y grupo control. Las herramientas estadísticas: pruebas t de Student, análisis de regresión logarítmica, curvas ROC, media, desvío estándar y logaritmo natural y antinatural. **RESULTADOS:** Total de RN 7.869, fallecidos 43, excluidos 980. De los 6.846 estudiados 6.546 (87,47%) presentaron TSH <10 μ U/ml y 300 (3,83%) TSH >10 μ U/ml. Del total de RN se confirmó HC en 6 (0,07%) ubicando la incidencia en 1:1.304 con igual relación femenino-masculino. La media de TSH sérica fue de 4,42 (\pm 4,17) μ U/ml. El 75% fueron testeados a los 5,85 (\pm 2,58 días). Con el valor de corte utilizado (TSH=10 μ U/ml) 4,38% fueron falsos positivos, reducidos a 1,28% con el uso complementario de T₄; este elevado porcentaje obligó a un exhaustivo análisis que permitió sugerir un nuevo valor de TSH sérica= 20 μ U/ml. Se observó relación inversa entre edad del RN y la posibilidad de tener TSH >10 μ U/ml, por lo que se definieron rangos de referencia para TSH sérica según edad del RN. Se identificaron los siguientes predictores asociados a TSH sérica >10 μ U/ml: sexo masculino, RN hospitalizados, edad gestacional < 36 y > 40 semanas, y peso del RN < 2.500grs y > 4.000grs. Dentro del grupo problema hubo una tendencia a tener TSH mayor de 20 μ U/ml en RN de madres múltipara, con enfermedad tiroidea, y en los RN por cesárea. **CONCLUSIONES:** El uso de TSH sérica demostró ser un correcto método para la detección de HC. Su sensibilidad podría mejorar con un valor de corte para TSH séricas = 20 μ U/ml y con valores de referencia acorde a la edad del RN. Se propone el estudio de un futuro programa de screening usando el nuevo valor de corte para TSH sérica.

SUMMARY

BACKGROUND: The detection of congenital hypothyroidism (CH) through Neonatal Screening prevents impaired cognitive and motor development problems. The screening of the Hospital Privado of Córdoba (HPCba) has serum TSH=10 μ U/ml as biochemical marker and complements with T₄. **HYPOTHESIS:** Serum TSH is a sensible methodology for neonatal screening with suitable cut-off and age-reference levels. **OBJECTIVES:** To evaluate the serum TSH methodology's capacity in detecting CH and to assess the frequency the CH in our population. To define the optimum cut-off value and age reference ranges for serum TSH. To identify risk factors for high values of TSH in our population. **METHODS:** All newborn's (NB) in the period 2001-2007. Serum samples for TSH excluded: the processed in others medical care centers, obtained after 20 days of life and < 0.5 μ U/ml. There were excluded those NB that died before the first month of life and with less than 1.500g. The population was focused in three groups: total population, problem group (TSH>10) and control group. Statistical tools: t-Student tests, logarithmic regressions and ROC curves, measurement transformations from the logarithmic family mean and standard deviation. **RESULTS:** Total NB 7.869; died 43 and excluded 980. Results of 6.846 samples were analyzed; of these 6.546 (87,47%) were detected with TSH<10 μ U/ml, 300 (3,83%) with TSH>10 μ U/ml, and in 6 (0,07%) the CH was confirmed. The incidence was 1:1.304 and was 1:1 male/female rate. The mean of TSH was 4,42 (\pm 4,17) μ U/ml. In 75% of the NB the screening was checked at 5,85 (\pm 2,58) days. The cut-off value of serum (TSH>10 μ U/ml) thrown 4,38% false positive, but using T₄ as a complementary diagnostic that percentage got reduced to 1,28%. This percentage demanded a posterior analysis that finally suggest a new cut-off value of TSH=20 μ U/ml. The TSH value was inversely related to days of age and for this reason reference levels for serum TSH were defined according to age. Multivariate models identified the following variables as possible predictors associated with serum TSH >10 μ U/ml: male sex, a gestational age lower than 36 weeks and higher than 40 weeks, a NB weight lower than 2.500 g and higher than 4.000 g and the hospitalized NB. Within the problem group there was a tendency to have TSH>20 U/ml in NB of multiparae women, mothers with thyroid disease and in those born by cesarean. **CONCLUSIONS:** The use of serum TSH had showed to be a correct method for detection of CH. Its sensibility could be improved with a cut-off value in serum TSH=20 μ U/ml and with NB age- reference values. It is proposed the study of a future screening selected under the new serum TSH cut-off value.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En la Declaración de Helsinki la Asociación Médica Mundial (Finlandia 1964) define *“Es misión del médico proteger la salud de la población. Sus conocimientos y conciencia están dedicados al cumplimiento de esa misión”*. La capacitación para tal fin son logrados bajo la disciplina académica denominada Medicina, que al ser considerada una ciencia goza de los atributos de la misma. La ciencia es un sistema de conocimientos que logra sus objetivos por procesos de investigación, expresados en enunciados científicos y caracterizados por un lenguaje propio. Por lo tanto el médico está capacitado para investigar y utilizar en su tarea vocablos propios de su disciplina tanto como universales (1).

Dentro de este contexto merece considerar el significado de “screening”. La traducción literal de la palabra “screen” significa mampara, pantalla, biombo; y la palabra “screening” selección, protección contra, pantalla, cedazo o tamiz (2). La traducción al español para “screening test” lo define como “exploración selectiva o detección selectiva” (3). Debido al amplio espectro de vocablos sinónimos nos permitiremos seguir usando en este trabajo el término de Screening. Aplicando este lenguaje natural con fines específicamente médicos el concepto de screening sería una pesquisa, un monitoreo para detectar una enfermedad con el fin de prevenir sus consecuencias. Esta práctica llevada a cabo en el neonato es definido como un programa para la detección sistemática de una enfermedad en el recién nacido (RN). Los test de screening se utilizan en la detección precoz de una enfermedad cuya magnitud es suficiente como para garantizar los recursos de salud pública. La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre screening dice: *“Es la identificación presuntiva de enfermedad o defecto no reconocido mediante la aplicación de test, exámenes u otros procedimientos los cuales pueden ser aplicados rápidamente. Los test de screening seleccionan personas aparentemente sanas quienes probablemente no tienen una enfermedad de aquellas quienes probablemente tienen la enfermedad. Un test de screening no está pensado para hacer diagnóstico. Personas con respuestas positivas o sospechosas deben ser referidos a sus médicos para el diagnóstico y tratamiento necesario”* (4).

Un programa de screening debe reunir ciertas características: a) que los métodos empleados sean simples, no costosos y extensivos a un gran número de personas; b) orientado a una enfermedad grave, frecuente, conocida, diagnosticable y tratable; c) que el marcador sea fiable, con alta sensibilidad y especificidad, y empleado en el momento adecuado de la historia natural de la enfermedad; y d) debe ser posible su aplicación masiva (4).

El término Hipotiroidismo Congénito (HC) es usado para definir el cuadro clínico derivado de un déficit de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento. Colocando al HC bajo estas premisas vemos que reúne las características suficientes y necesarias para ser una enfermedad reconocida por screening. Se trata de una enfermedad grave que no tratada precozmente lleva al retardo mental y al compromiso de diversas alteraciones metabólicas, siendo una de las enfermedades más frecuente que pueden ser pesquisadas al nacer. El HC tiene carácter permanente originado por un defecto anatómico (disgenesia o agenesia) o funcional (dishormonogénesis); o bien transitorio debido a causas materno-placentaria, sustancias iodadas, medicaciones, anticuerpos, y otras. Es diagnosticable a través de determinaciones hormonales y es tratable desde su detección en una forma sencilla por Tiroxina sintética cuyo financiamiento está contemplado por todos los programas sanitarios (2, 5).

La modalidad de prevención primaria es aquella que se lleva a cabo precozmente, es decir antes que los cambios orgánicos propios de la enfermedad se inicien, ello requiere conocer la historia natural de la enfermedad a los fines de optimizar el momento oportuno para hacer el diagnóstico precoz. Conocido este “tiempo” la importancia reside entonces en encontrar el elemento adecuado para tal diagnóstico, esto es posible siempre que existan síntomas o signos capaces de detectarla, ya sean alteraciones en la exploración física ó parámetros bioquímicos en cualquiera de los líquidos orgánicos. Cuanto mayor es el intervalo de tiempo entre la aparición de los elementos mencionados y la fase de estado de la enfermedad más oportunidades habrá para realizar intervenciones que beneficien la acción preventiva. La identificación del recién nacido (RN) en riesgo permite establecer una conducta preventiva adecuada de la enfermedad aún asintomática. El reconocimiento precoz por screening de una enfermedad lleva a dos tipos de consecuencias; una, que el RN hasta entonces considerado sano es potencialmente enfermo; y la otra, que el niño potencialmente enfermo es sano. Si bien el screening ha demostrado ampliamente sus beneficios para lograrlo debe respetarse la vigilancia permanente del programa, caso contrario niños “olvidados” son potencialmente enfermos, lo que hace que esta actividad requiera una responsabilidad sanitaria de primera magnitud (6, 7).

Un programa de screening para HC involucra a padres, médicos y profesionales de la salud, a los padres porque son partícipes en el programa cuando conocen el beneficio de esta actividad preventiva para la salud de sus hijos, a los médicos porque deben estar preparados para interpretar un resultado de screening, y a la salud pública porque debe estar comprometida a

realizar programas eficientes (8). El diseño de un programa adecuado debe contemplar: a) total participación de la población de RN, b) notificación a los padres de la participación de sus hijos en el screening, c) apropiado test para la pesquisa, d) seguimiento estricto de los sujetos con test positivo, e) diagnóstico precoz de los RN con test confirmado positivo, f) apropiado asesoramiento y tratamiento de los pacientes (9, 10, 11).

Los países que tienen implementado el screening están obligados ética, legal y financieramente a cumplir con el programa que detecta la enfermedad. La República Argentina incorpora a su legislación el hipotiroidismo congénito al screening neonatal en la ley 23.413 y su modificación 23.874, reglamentada en agosto de 1996 (12). En tanto que en Córdoba la ley 7.468 dice: *“Extracto: declara obligatorio en todo el territorio de la Provincia de Córdoba la prevención del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria mediante el diagnóstico en los recién nacidos Fecha: 15/10/1986 (13).*

Búsqueda de predictores apropiados para el programa de screening.

- Marcadores clínicos.

La identificación de elementos útiles para la detección precoz del hipotiroidismo congénito ocupa un extenso capítulo en la Historia de la Medicina. En los años 70, antes de la aplicación de marcadores bioquímicos, se usaban marcadores clínicos confeccionados con una serie de síntomas y signos en el RN a los que se adjudicaba un puntaje entre 5 y 15 puntos (14, 15). (Tabla 1).

Tabla 1: Marcadores clínicos para Hipotiroidismo Congénito.

Signo/Síntoma	Puntuación	Signo/Síntoma	Puntuación
Sexo femenino	1	Hipotermia, palidez, frío	1
Hernia umbilical	2	Piel moteada	1
Mixedema/ fascie típica	2	Fontanela amplia	1
Constipación	2	Peso de Nac. >3.500 grs	1
Ictericia prolongada(> 3d)	1	Gestación > 40 semanas	1
Macroglosia	1	Hipotonía	1

- Marcadores Bioquímicos

La puntuación por signos y síntomas referidos son útiles como complementos del diagnóstico porque al ser de expresión tardía impiden su uso como herramientas de screening neonatal, esa situación obligó a la búsqueda de otros marcadores tales como los bioquímicos. La historia del programa neonatal para HC con marcadores bioquímicos tuvo que afrontar muchas dificultades, algunas de las cuales aún hoy son un desafío. El primer programa de Screening bioquímico para hipotiroidismo se establece en Québec (Canadá) en el año 1974, a pesar de que las primeras técnicas por radioinmunoensayo (RIA) de Tiroxina (T_4) aplicadas en papel de filtro ya habían sido presentadas en congresos, sociedades de investigación y publicaciones pero habían sido consideradas irrelevantes entre los años 1972 y 1973. La primera publicación aparece en francés en el año 1973 y en abril de 1974 es incorporada con el screening de fenilcetonuria en la Provincia de Québec. El mismo centro, con el objeto de mejorar la precisión del screening, durante los años 1975-1976 publica un ensayo para TSH y para Tiroglobulina ligadora de T_4 en papel de filtro (16).

En la mayoría de los centros sanitarios la TSH es utilizada como el marcador bioquímico para el programa de screening y la técnica empleada es en sangre entera disecada en papel de filtro (spot), dicha metodología fue originalmente diseñada para los programas de fenilcetonuria (test de Guthrie) (17). Hay condiciones para que la muestra sea óptima como son el tiempo de la toma y la calidad de la misma. Con respecto al tiempo es deseable que ésta se obtenga entre los días 2- 6 de vida del RN, y en el caso que el RN sea derivado precozmente a otro centro asistencial debe ir con la indicación para que en el segundo lugar se realice la prueba. En cuanto a la calidad de la muestra se debe considerar que ésta sea suficiente, tomada en un solo sitio, que el papel a utilizar sea de buena calidad, y que el material lo sature correctamente, respetando estas premisas se intenta evitar su invalidez; pero aún tomando todos estos recaudos técnicos pueden resultar casos falsos positivos ó falsos negativos (18).

Se sugiere que la sensibilidad de TSH para la detección precoz de hipotiroidismo es de un 97,5% y su especificidad de un 99%, sin embargo escapan a la detección los hipotiroidismos de origen hipotálamo-pituitarios, lo cual llevó a proponer determinaciones de Tiroxina (T_4) como marcador bioquímico alternativo. La T_4 es más sensitiva para los casos mencionados pero menos específica debido a la alta frecuencia de falsos positivos sobre todo en prematuros. El método de screening con TSH permite detectar los hipotiroides primarios permanentes y compensados; pero pueden no detectarse los hipotiroidismos secundarios y

terciarios, las deficiencias de Tiroglobulina ligadora (TBG) y los niños prematuros donde la TSH se eleva tardíamente. Con la determinación de T_4 se detectan los hipotiroidismos primarios permanentes, los secundarios y terciarios, deficiencias de TBG e hipertiroidismos; pero no pueden detectarse los hipotiroidismos compensados y las hipertiroidismos por deficiencia de yodo. Por lo expuesto podemos decir que la fiabilidad del laboratorio es crucial en el momento de elegir el método de detección, considerando su sensibilidad, especificidad y valor predictivo o línea de corte (19). En muchos países tales como Japón, Australia, varios europeos y sudamericanos presentan programas basados en TSH, mientras que en muchos estados de Norte América tienen programas de screening con determinaciones de T_4 , ambos son capaces de detectar HC pero con las limitaciones ya expuestas (20).

Los marcadores bioquímicos son aún motivo de constante evaluación con marcado interés en: el adecuado origen de la muestra (sangre de cordón, suero, o sangre periférica), la forma conveniente de obtenerla (disecada en papel de filtro, líquida en tubos), cuál determinación hormonal es la más adecuada (T_4 ó TSH), y cuándo es el tiempo de vida del RN más óptimo. Además, el advenimiento de nuevas técnicas de ensayo suman un nuevo desafío por lo cual la historia del screening para HC es un constante objeto de investigación.

- Métodos estadísticos

Los resultados del screening son meramente identificadores de un RN como “sospechoso de la enfermedad”- prueba positiva o negativa- y a partir de entonces el programa está obligado a validar sus resultados con un nuevo control de laboratorio y una evaluación clínica. Por lo tanto el ideal buscado en un test de screening es aquel donde los hallazgos de positivos o negativos para la enfermedad estén acordes con la ausencia o presencia de dicha enfermedad. Desafortunadamente, esto no es fácil de lograr, por lo tanto para certificar una prueba se toman los porcentajes en que los hallazgos del test coinciden con los diagnósticos definitivos bajo las consignas de sensibilidad y especificidad. Si se utiliza una prueba dicotómica cuyos resultados se pueden interpretar como positivos (+) o negativos (-); la sensibilidad es la agudeza o probabilidad que tiene de identificar correctamente a un sujeto enfermo, o sea (+) para la enfermedad; y especificidad es la capacidad de identificar correctamente a los sujetos no enfermos, lo que es (-) para la enfermedad (19). Por lo tanto un test con alta sensibilidad y baja especificidad produce pocos falsos negativos, identifica correctamente a las personas enfermas, pero genera muchos falsos positivos o individuos sobre diagnosticados. En cambio

un test con alta especificidad y baja sensibilidad produce pocos falsos positivos pero falla en identificar personas con problemas es decir produce muchos falsos negativos (4).

El empleo en la práctica médica de una prueba diagnóstica requiere de la elección de un elemento a utilizar como marcador y su valor de corte. El movimiento de este valor dependerá si se desea mayor especificidad ó sensibilidades en dicho test, ya que con ello se modifica el valor que separa los positivos de los negativos y para tomar esta decisión es importante determinar los riesgos que derivan del resultado de esta prueba (4). Existe una zona de posibles resultados de la prueba donde se superponen los sanos con los enfermos, por lo que si queremos aumentar la probabilidad de detectar enfermos debemos mover el punto de corte a la izquierda con el riesgo de aumentar los falso positivos; mientras que si movemos el punto a la derecha disminuimos los falsos positivos pero aumentamos los falsos negativos. La metodología estadística más usada para este diseño es la llamada curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), que permiten una clasificación de los valores de la prueba según sean inferiores o superiores al elegido. Fue diseñada en los años 50 para problemas prácticos en la decisión de señales por radar, inicia su debut en Biomedicina dentro del área de Radiología expandiendo su aplicación en relación a cualquier método diagnóstico que genere resultados numéricos; y como tal, fue empleada para evaluar marcadores tiroideos en el screening neonatal (21, 22).

Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten evaluar la validez de una prueba diagnóstica pero carecen de utilidad por sí mismos en la práctica clínica. Para su aplicación es imprescindible conocer previamente los riesgos y beneficios que traerían las decisiones médicas derivadas de aplicar el resultado de la prueba. Tanto la sensibilidad como la especificidad proporcionan información acerca de la probabilidad de tener HC (positivo o negativo) en función de la verdadera condición de ser un HC, esa información se completa por medio de los valores predictivos (23). El valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo esté realmente sano.

Es importante considerar en el diseño de un ensayo clínico con metodología científica que el valor de la información obtenida debe tener relación con las teorías previas que motivaron la investigación y no exclusivamente por su nivel de significación. Por lo que la validez estadística no es una medida del conocimiento humano sino una medición de la certeza, no es suficiente por sí misma para que una afirmación sea considerada científica. La experiencia, la

observación y el compromiso con los pacientes aportan conocimientos que a veces son difíciles de randomizar pero son importantes en la toma de decisiones. El ideal sería lograr que el aporte estadístico se soporte científicamente con la información obtenida por los conocimientos de la observación (24, 25, 26). La aplicación de estas herramientas estadísticas en el screening neonatal de HC han sido consideradas de gran utilidad para lograr un punto de corte óptimo del marcador elegido, ejemplo de ello es la aplicación de Morissette and Dussault en su estudio sobre la elección de corte para T_4 como marcador en su screening neonatal (27).

Ventajas y desventajas de marcadores bioquímicos.

- Determinaciones de TSH.

La revisión de programas de screening neonatal ha puesto en alerta sobre el valor protagónico del punto de corte, dado que su definición es decisiva para evitar que RN posiblemente enfermos queden sin detectar y que la población de falsos positivos sea menor. Esta necesidad ha llevado a ensayar distintas metodologías para interpretar correctamente los resultados del screening.

Podríamos mencionar que muchas condiciones técnicas impiden determinar un punto de corte universal para TSH, entre ellas:

- a) El método de extracción y conservación de la muestra, sea ésta en papel de filtro o en suero. Hiroaki Inomata y col. proponen para interrelacionar el punto de corte para TSH en sangre total disecada (spot) con valores de TSH séricos, multiplicar por una constante de 1,6 los valores obtenidos por técnicas de spot, y además sugieren que cada centro debería definir su propio valor de corte (28).
- b) Según el ensayo utilizado el valor de TSH para el corte del screening se ha modificado constantemente. En trabajos recientes sobre evaluación de costo-beneficio desde el año 1997 se propone bajar la cifra de normalidad de 25 mU/l a 10 mU/l de TSH para técnicas de spot, con este valor se disminuye significativamente los falsos negativos pero aumenta considerablemente los falsos positivos (29). En una búsqueda constante para lograr un punto de corte apropiado, con un equilibrio entre sensibilidad y especificidad, diversos grupos han evaluado sus programas. Gjurkova y col examinaron su programa de screening por un periodo de 6 años, usando un valor intermedio de los referidos $TSH=15$ mU/l (ensayos DELFIA)

con el que observan una incidencia de HC = 1:2.804 y un índice de confirmación² del 0,09% con un valor predictivo del 20% (30).

En nuestro país el programa de screening del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires en una reciente presentación muestra su experiencia al comparar dos períodos de tiempo del screening para HC usando spot con un ensayo DELFIA. Inicialmente utilizaban un punto de corte de 15 mU/l y luego bajaron dicho punto a 10 mU/l y observaron que al bajar el punto de corte se pudieron detectar un 14% de niños que hubiesen quedado fuera con el valor de 15 mU/l. La incidencia de HC en estos dos tiempos fue de 1:1.881 y 1:2.341 respectivamente. Esta estrategia tiene la ventaja de mejorar el VPP ya que para el punto de 15 mU/l= 68% y para 10 mU/l= 34,92%, pero tiene la desventaja de aumentar el índice de niños citados para una segunda muestra, ya que para 15 mU/l= 0,067% y para 10 mU/l = 0,12%, por lo que concluyen que no obstante el costo adicional al aumentar el número de segundas muestras sigue justificándose frente a un posible diagnóstico olvidado (31).

Todo lo expuesto y muchas otras experiencias quedan meritoriamente reflejadas en la reflexión que al respecto dice: *“El costo de testificar un hipotiroidismo congénito es tan bajo que palidece al compararlo con los cientos necesarios para cuidar a un único niño severamente afectado debido a su condición de no tratado, sin mencionar la terrible pérdida emocional y financiera de la familia”* (32).

- Determinaciones de TSH y T₄ juntos.

Para evitar un alto número de falsos positivos una opción es aumentar la sensibilidad de la técnica usada, por ejemplo utilizando dos marcadores tales como TSH y T₄, empleándolos uno como screening y el otro para definir en la segunda muestra. Shigenobu Nagataki y col. en una publicación de los años 80 muestran su experiencia sobre un ensayo propio para spot aplicado masivamente (11.337 RN) con determinaciones de TSH y T₄ en muestras obtenidas entre el 5to y 7mo día de nacimiento. La sensibilidad para este ensayo se ubicó en un valor para T₄ = 10 ug/l y para TSH = 10 mUI/l, los pacientes que fueron (+) para el screening tuvieron buena correlación (T student) cuando se los comparó con diagnóstico certero de HC por las muestras individuales de confirmación, lo que permite avalar la sensibilidad de esta metodología (33).

² Pacientes citados para una segunda determinación, definidos por algunos autores como índice de re-llamado. En inglés “recall rate %”.

En una publicación más reciente sobre una experiencia de 12 años (1989 - 2001) Zamboni G y col analizan su grupo de falsos negativos con determinaciones de TSH y T_4 juntas, con los resultados que podrían haber surgido de usar solo TSH. Sobre un total de 745.000 RN en el screening con ambas determinaciones 10 RN (10/745.000) fueron “perdidos” -falsos negativos- porque sus determinaciones de TSH y T_4 fueron normales, el diagnóstico recién se hizo en la infancia. Si el programa hubiese medido solo TSH un adicional de 11 RN se hubieran sumado a los 10 referidos (21/745.000) debido a que pudieron ser detectados por determinaciones de T_4 baja (34).

- Determinaciones de T_4 .

Las determinaciones de T_4 y su punto óptimo de corte también han variado con los ensayos y la experiencia de la metodología usada en el screening. Inicialmente el corte se establecía en el valor correspondiente al 3% de las determinaciones consideradas normales, ello es $T_4 = <6$ ng/dl; luego se consideró el valor correspondiente al corte del 20% de los valores muestrales obtenidos en el día ello llevó a perder los HC subclínicos (ej tiroides ectópica), por lo que en la actualidad la mayoría de los programas usan el valor establecido al 10% que significa $T_4 = <9$ ng/dl. En los programas que aplicaron determinaciones de T_4 en los pacientes por encima del valor de corte se usó TSH para la confirmación del diagnóstico (35).

Wang y col en la búsqueda de definir el uso de T_4 observan dos situaciones, una al usar primero TSH (TSH) con un valor de corte TSH = 15 mUI/l, y otra cuando usan primero T_4 y luego TSH (T_4 /TSH); ambos programas son en spot y las determinaciones procesadas por un ensayo DELFIA. En el primer caso sobre el total de RN encuentran 2.198 sanos y 117 con HC confirmado de los cuales 9(7,69%) se hubiesen perdido al usar T_4 solamente como primer marcador (22).

- Determinaciones de TSH, T_4 y Tiroglobulina (TBG).

Interesados en encontrar otro marcador que evite los riesgos dados por las determinaciones con solamente TSH y T_4 Kempers y col. proponen un nuevo método de confirmación, para el programa de screening en Holanda, empleando determinaciones de T_4 , TSH y TBG (36). Esta propuesta obedece a que muchos de los falsos positivos pueden ser por causa de deficiencia de TBG. La metodología consistió en analizar T_4 primeramente en muestras de sangre en papel de filtro entre el 4to y 7mo día; luego se las compara con la media del día si es

< 1,6 DS se determina TSH y TBG en la misma muestra. Esta metodología aplicada en 430.764 niños registra una incidencia total de 1:1.800 y les permite clasificar a los HC de origen tiroideo (1:2.500) ó central (1:21.000), y si son permanentes (1:2.200) o transitorios (1:12.000). El riesgo de esta metodología es que hay un grupo de RN que padecen enfermedades severas o son prematuros extremos los cuales presentan niveles bajos de TBG y al screening son referidos como positivos pero en realidad son falsos positivos.

- Determinaciones de T_4 libre ($T_{4(f)}$) y T_3 libre ($T_{3(f)}$).

El advenimiento de determinaciones de $T_{4(f)}$ y $T_{3(f)}$ ha proporcionado un nuevo elemento para evaluaciones más precisas del estado funcional tiroideo, sobre todo en los neonatos, dando lugar a la investigación de parámetros de referencia para la normalidad. En niños sanos, la relación sérica de TSH con $T_{4(f)}$ y $T_{3(f)}$ permite observar que TSH tiene un marcado incremento en las primeras 24 horas un declive luego hasta lograr valores de adulto al 4to día y las Tiroxinas libres tienen un incremento significativo entre las 24 y 48hs (37). Estas variables fisiológicas no permiten su uso como marcador de screening por lo que aún no se ha estandarizado su uso. Sin embargo actualmente hay una tendencia de reemplazar a T_4 total por mediciones de $T_{4(f)}$, pero como aún no hay suficientes programas con su aplicación queda limitado para la confirmación del diagnóstico.

Otras determinaciones de hormonas tiroideas (HT) como de Tri-iodotironina (T_3) y Tri-iodotironina reversa ($T_{3(r)}$) no son recomendables como marcadores en el screening porque aportan valores poco precisos y además su línea de corte para separar normalidad de anormalidad es difícil de definir (38).

Consideraciones para optimizar el programa.

- Tiempo apropiado para la obtención de la muestra.

La concentración de hormonas tiroideas son bajas en la primera mitad del embarazo, en este tiempo el feto depende de la función tiroidea materna, el eje hipotálamo –hipófiso –tiroideo está maduro recién al momento del parto en el niño a término. Después del parto hay elevación fisiológica de TSH que ocurre a las 24 hs, con los consecuentes cambios dinámicos de T_4 y T_3 entre el primer y segundo día del nacimiento (5, 39, 40, 41, 42). Considerando estas razones fisiológicas se puede decir que el tiempo apropiado para tomar la muestra y

evitar los falsos positivos es luego de las 48hs de vida del RN. Actualmente el alta precoz de las maternidades obliga a considerar esta situación ya que en muchos lugares el RN se va de alta antes de las 48hs de vida y por ende puede perderse la oportunidad de realizarse la prueba. Debido a la dificultad derivada de esta situación se han ensayado programas con muestras para TSH en sangre de cordón (4). Esta metodología se inicia en los años 1974 - 1975, con los programas de Klein y Walfish pero se transforma en un método poco práctico ya que las variables del parto, las condiciones del RN y las dificultades propias de la manipulación y el transporte son posibles causas de error en las determinaciones de TSH lo que condiciona su uso (19). También Prato FS y col en Londres aplican un método de screening en sangre de cordón, usando como primer marcador $T_4 = 8 \mu\text{g/dl}$ (RIA) en las muestras con valores menores de este corte en la misma muestra se mide TSH, si los valores son $> 25 \text{ mU/l}$ (RIA) se toma una segunda muestra de sangre de talón. Con este programa se observa una incidencia de 1:3.456 considerándose el método empleado con sangre de cordón como eficiente para detectar HC (43).

Con idéntico propósito Gruñeiro-Papendieck L y col estudiaron el porcentaje de falsos positivos si las muestras se tomaban antes de las 48hs de vida. Se analizaron valores de TSH, por ensayo DELFIA, en 338 niños con fracciones de tiempo cada 6hs de vida, y una línea de corte $\text{TSH} = >15 \mu\text{U/ml}$; el porcentaje más alto de falsos positivos fue antes de las 6 hs de vida (48,4%) el cual caía a 0% a partir de las 30 hs de vida, lo cual hace proponer a estos observadores que es preferible el riesgo de falsos positivos antes que la posibilidad de quedar sin diagnóstico (44).

En un esfuerzo dirigido a no perder posibles niños hipotiroideos, la Academia Americana de Pediatría menciona que con el uso de ensayos inmunofluorométricos de última generación para TSH los valores obtenidos en las primeras 24hs de vida no son tan altos como con ensayos anteriores y usualmente es útil la línea de corte considerada entre 20 y 25 mU/l para técnicas de spot. Ello sugiere considerar la extracción en las primeras 24 hs como así también recomienda que en niños nacidos en el hogar al igual que niños en estado de enfermedad crítica o neonatos pretérminos la extracción se repita al séptimo día (5).

- Valores de TSH y edad gestacional.

Los prematuros y prematuros extremos crean un nuevo capítulo para la interpretación del screening y la determinación de los valores óptimos de TSH en esas situaciones. Usando

técnicas de spot y procesadas las muestras con un ensayo inmunofluorométrico (IFMA Delfia Wallac) con un punto de corte definido para TSH= 15 mUI/l, Gruñeiro y col evaluaron su eficacia en RN clasificados según las semanas de gestación: a Término (T) = >37 semanas, Pretérmino = 33 - 37 semanas, Pretérmino severos </= 32 semanas. Concluyen que fue un método eficiente en la detección de HC pero resaltan la necesidad de estar atentos en los RN pretérminos severos porque podrían ocurrir falsos negativos sugiriendo una segunda evaluación. Los falsos negativos en este grupo pueden estar condicionados a la elevación tardía de TSH dada por distintas situaciones tales como la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, un balance de yodo negativo, la disminución de tiroglobulina intratiroidea, la exposición prolongada a sustancias iodadas, y las enfermedades severas no tiroideas que requieren uso de corticoides y/ó dopamina (45).

Usando TSH sérica Adams y col evaluaron niños sanos pretérminos y a término, y los agruparon según la edad de de gestación (46). Las muestras de sangre fueron obtenidas en la primera semana de vida, de sangre arterial o venosa, la TSH fue procesada por técnicas RIA de alta sensibilidad. Se obtienen valores de TSH (mUI/l) que se clasificaron según las edades gestacionales (semanas) en los siguientes rangos: 0,2- 30,3 (25-27 sem), 0,2,-20,6 (28-30sem), 0,7-27,9 (31-33 sem), 1,2-21,6 (34-36sem) y 1,0- 39 (a término). Lo interesante de este trabajo es que aporta valores por edad gestacional que pueden ser tomados como referencia cuando se hace la confirmación y hay dificultades para definir el diagnóstico, no obstante hay que ser cauteloso dado que el número total de pacientes de 12, 33, 65, 64, y 45 RN respectivamente es relativamente bajo para poder sacar conclusiones.

Con el mismo interés Wiedemann y col valoran TSH séricas, procesadas por un ensayo de inmunofluorescencia ("IMx hTSH") y los RN son clasificados acorde a su peso de nacimiento. Las determinaciones se hacen al quinto día de vida en 1.712 RN a término (>2.500gr), y en 64 niños a término pero con desórdenes neonatales. En los primeros obtuvieron una media para TSH = 0,4 -9,05 mU/l, mientras que en los otros TSH= 0,14-6,39 mU/l. Consideraron una especial conducta para 131 prematuros en quienes midieron TSH al séptimo y 14 días a los fines de evitar falsos negativos, obteniendo una media de TSH = 2,35 y 2,12 respectivamente en RN con peso 1.500-2.500gr, en tanto que prematuros extremos (<800gr) las concentraciones fueron de TSH= 18,6 y 28 mU/l tomadas en iguales tiempos de vida (47). Como se puede observar este trabajo emplea la misma conducta sugerida por Gruñeiro y col mencionada anteriormente (45).

- Marcadores bioquímicos.

1. Técnicas empleadas.

En los últimos 15 años, los ensayos de TSH han evolucionado tecnológicamente hacia una mejor sensibilidad y precisión. Los ensayos por Radioinmunoensayo (RIA) de TSH están disponibles desde la década del 60, si bien los ensayos inmunométricos (IMAs) surgieron en 1968, no fue hasta la década del 80 que experimentaron un gran desarrollo debido a la disponibilidad de anticuerpos monoclonales (MAbs) anti-TSH. Los IMAs se dividen en diferentes tipos según la molécula utilizada para marcar; cuando se emplea un radioisótopo (I^{125}): inmunorradiométricos (IRMA), una enzima: inmuno-enzimométricos (IEMA), una partícula fluorescente: inmunofluorométrico (IFMA), y una molécula quimiluminiscente: inmunoquimiluminimétricos (ICMA). Sobre la base de la sensibilidad funcional, surgió una nomenclatura generacional que dio origen a los RIAs considerados como ensayos de primera generación, mientras que los IRMAs, IEMAs, IFMAs son de segunda generación y los ICMA son de tercera y cuarta generación (48). Esta evolución ha originado una constante búsqueda de referencias para la normalidad, lo que obliga a una permanente definición de los valores de corte según el ensayo utilizado en el screening.

Cuando se usan muestras de sangre entera líquida la técnica consiste en recoger, por punción capilar del talón del RN, aproximadamente dos tubos de vidrio capilares (150 μ l) lo que asegura suficiente plasma para las determinaciones de TSH y T_4 (49). Las muestras de sangre disecada en papel de filtro (test de Guthrie) son empleadas en los programas de screening que incorporan las determinaciones de TSH a las de Fenilcetonuria, cuando se pretende una determinación de T_4 se considera suficiente una gota de aproximadamente 3 mm de diámetro, en cambio si se desea procesar TSH debe ser alrededor de 6,5 mm (50).

2. Línea ó punto de corte (cut off).

El trabajo de Griffiths y col es mencionado por otros autores como referencia sobre líneas de corte y presenta una conducta metodológica similar a nuestro programa. Su experiencia consiste en medir las concentraciones de TSH y T_4 (RIA) en plasma, utilizando como línea de corte TSH= 20 mU/l, en muestras con valores superiores se procesa T_4 , y se cita al paciente si T_4 es menor que 8 μ g/ml (49). Esta conducta permite seleccionar en quienes se procesa T_4 en la primer muestra de sangre, evitando los factores sociales y psicológicos que implica para

el RN y la madre el sistema de confirmación, además agiliza el encuentro con el paciente verdaderamente en riesgo.

Con determinaciones de TSH (RIA) en suero, obtenidas por punción de talón al quinto día de vida con el punto de corte tomado arbitrariamente en $TSH = 12 \mu\text{UI/ml}$ Delange y col obtienen un 0,6 % de falsos positivos, razón por la cual deciden modificar el punto en $TSH = 20 \mu\text{UI/ml}$ lográndose una reducción a 0,27% de falsos positivos, y en ambos casos los HC quedan incluidos (42). Además lo destacable en este trabajo es la visionaria propuesta al sugerir como “probablemente sea efectiva” el uso de la técnica de papel de filtro para detecciones simultáneas de HC con enfermedades metabólicas, adelantándose así de alguna manera a la práctica ampliamente usada en el mundo actualmente.

Para determinaciones de TSH en spot, Hulse y col informan los resultados sobre una metodología escalonada con una línea de corte original al séptimo día para $TSH = 25 \text{ mU/l}$ (RIA), en casos de $TSH > 80 \text{ mU/l}$ se considera positivo, pero en > 25 y < 80 se repite el mismo test en spot y si son elevados se toman muestras para TSH sérica. Esta conducta permitió detectar 26 HC pero en cuatro de ellos el diagnóstico estuvo retrasado, dos se los cuales fue hecho por la clínica antes de recibir los resultados del screening (51).

El conocimiento de la línea de corte para los diferentes ensayos bioquímicos utilizados en los programas del screening para HC requiere de una interpretación eficiente. En ese intento Jones JH, Mackenzie J y col. (52) comparan los ensayos durante 2 períodos de tiempo del programa realizado en Inglaterra, 1ro: años 1979-1993 y el 2do: años 1994-2003. En ese tiempo se utilizaron varios ensayos para las determinaciones de TSH que son expresados en milionidades por litro (mU/l) y se toman como línea de corte para el screening: < 25 para ensayo Corning RIA (1979-1982), < 15 para Radioinmunoensayo RIA (1982-1989), < 10 para Inmunoensayo ISD IRMA (1989-2002), y < 8 (a partir del 2002) para Inmunoensayo por fluorescencia DELFIA.

Los nuevos ensayos de TSH han demostrado mayor sensibilidad, sin embargo la tendencia de un alta precoz en las maternidades sigue siendo un desafío para los programas de screening. El uso de TSH por ensayos inmunofluorométrico puede ser de utilidad ya que se ha demostrado que las TSH en las primeras 24hs no son tan altas como con los ensayos anteriores y usualmente menor que el corte de 20 a 25 mU/l (5).

No solo el alta precoz es una tendencia actual sino también el uso de valores de corte muy bajo para TSH lo que origina un elevado número de falsos positivos quienes a su vez van a

requerir un seguimiento especial. Atento a ello se introduce el criterio de valorar TSH acorde a la edad al momento de obtener la muestra considerándose esta medida como segura y efectiva para reducir esta importante población de falsos positivos (53).

Otro factor importante en programas para screening es la precisión de las mediciones en laboratorio, con este interés Jewel y col analizan TSH y T₄ de 70.000 RN en muestras de spot recolectadas por 45 laboratorios y observan como un factor significativo de error son las imprecisiones originadas por las concentraciones muy cercas del límite de corte (54).

Interpretación de los resultados del screening.

Dado que la detección precoz del HC es el objetivo final del screening la interpretación de sus resultados es indiscutible, lo cual no es una tarea fácil ya que están influenciadas por muchos factores, tales como: a) Neonatales: peso, pequeño o grande para edad gestacional, sexo, edad gestacional, gemelar, defectos de nacimiento, enfermedades severas. b) Gineco-obtétricos: primer embarazo, abortos previos, diabetes gestacional, tabaquismo, uso de fármacos. c) Exposición a drogas: por contacto de sustancias iodadas ó medicación durante el período neonatal (52, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63). d) Maternos: edad de la madre, enfermedades tiroideas, consanguinidad (64, 65).

Un enfoque sobre la etiopatogenia del HC ayuda a elaborar un diagnóstico más certero, al igual que los criterios sobre la diversidad de posibilidades de los resultados del screening (52, 40). (Tabla 2) (Tabla 3)

Tabla 2: Clasificación etiopatológica del hipotiroidismo congénito.

<ol style="list-style-type: none">1. HC Hipotálamo – Hipofisario o secundario/terciario2. HC Tiroideo o Primario<ol style="list-style-type: none">a) Permanente<ul style="list-style-type: none">• Disgenesias tiroideas: atiroiosis, ectopías ó hipoplasias• Dishormonogénesis, defectos en la respuesta o insensibilidad a TSH, defectos en captación, transporte u organificación del Yodo, defectos en síntesis de Tiroglobulina, defectos en la desyodación, defectos en “pendrina”(Síndrome de Pendrel)b) Transitorio3. HC periférico: Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.
--

Tabla 3: Criterios de inclusión para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Categorías de diagnóstico	Criterios a tener en cuenta
<p>HC definitivo o Permanente. TSH elevada T₄ baja</p>	<p>En RN a término con alguna de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmada TSH elevada y T₄ y/ó T₄I subnormales, debe ser reportado urgentemente para confirmar el diagnóstico • Imagen tiroidea anormal • TSH > 10mU/l en niños > 1 año en tratamiento • TSH > 15 cuando se interrumpió el tratamiento • TSH venosa > 40 mU/l en hermanos de niños con probada dishormonogénesis. <p>El tratamiento con Levotiroxina debería ser iniciado tan rápido como se confirma el diagnóstico</p>
<p>Probable HC TSH ligeramente elevada T₄ y/ó T₄ (I) subnormales</p>	<p>Niño sano, a término, que no reúne los criterios anteriores pero su TSH confirmadora sigue elevada con T₄ y/ó T₄I subnormales (10%). Repetir la muestra observando los valores de TSH según los días de vida del RN. Si continúan se procede igual que Hipertirotrofinemias (*)</p>
<p>Elevación transitoria de TSH TSH ligeramente elevada T₄ y/ó T₄ (I) normales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TSH elevada al screening pero normal en la recitación y T₄ normal. Queda sin medicar.(1:50 000) • Si son hijos de madres medicadas con drogas antitiroideas o con enfermedad tiroidea autoinmune con conocida presencia de Anticuerpos Inhibidores de TSH (TRabs) /1:180 000) esperar 1-3 semanas y re-chequear. Si la situación persiste tratarlo como en los estados inciertos.
<p>Estados inciertos (*)TSH elevada (Hipertirotrofinemia) transitoria T₄subnormales (Hipotiroxinemia) transitoria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sin los criterios antes mencionado pero: • Tienen TSH medianamente elevada en forma persistente después del mes de vida con concentraciones de T₄ y/ó T₄I normales. La decisión en estos niños es medicarlo hasta los 3 años de vida y entonces re-evaluarlos. • Tienen TSH normal pero bajas T₄ (menos de 2 SD para su edad = <10ug/dl) podrían tener insuficiencia tiroidea por: • Enfermedades con disturbios en proteínas ligadoras (1:5 000) • Hipotiroidismos centrales (1:25 000- 1:50 000) • Hipotiroidismo primario con retraso en elevación de TSH (1:100 000), RN con bajo peso y bajo peso extremo, y RN a término pero con enfermedades severas. Tomar una segunda muestra, y eventualmente seguimiento durante la infancia si hay conocido riesgos por dishormonogénesis familiar. • Constantes infusiones de dopamina o glucocorticoides, prematuros, niños con enfermedades severas. En ellos re-valorar una vez que su estado general esté más estable. • RN con malformación medio facial, u otra dismorfía. • El tratamiento en estos niños, a excepción de los Hipotiroidismos centrales y los con retraso en la elevación de TSH, no ha mostrado ser beneficioso. La conducta es apropiada para cada caso. • Niños mellizos monocigóticos, tomar 2da muestra a las 2 semanas, posible pasaje sanguíneo entre ellos, por ende error en el screening.

1. En los HC Hipotálamo – Hipofisario

Ocurre cuando el HC cursa con TSH normal o baja, con Hormonas tiroideas (HT) también bajas, en tales casos obedece a una anomalía pituitaria o hipotalámica y son denominados secundarios o terciarios.

2. En los HC tiroideos o primarios.

El defecto compromete a la glándula tiroidea los que se denominan HC primarios Son permanentes los originados por alteraciones anatómicas (“morfogénesis”) de la glándula tiroidea, o bien por defectos enzimáticos (“dishormonogénesis”) en el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas (73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80).

Se considera transitorio aquel que normaliza su función tiroidea en un período variable de tiempo dependiendo de la intensidad, entre las posibles causas tenemos iatrogenia, déficit de yodo y alteraciones inmunitarias, entre otras (71, 81, 82).

3. El HC periférico es denominado Síndrome de Resistencia periférica.

Se caracteriza por elevaciones de T_4 libre y no supresión de TSH sérica, los niveles de T_3 y T_4 totales están siempre elevados. Es considerada una alteración genética por mutaciones de los genes que codifica los receptores - intracelulares en tejidos periféricos- de hormonas tiroideas (T_3 y T_4), ello condiciona la respuesta disminuida a la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos (71, 72, 83).

Metodología del screening para HC en el Hospital Privado Córdoba.

Cuando decidimos poner en funcionamiento un programa de screening para hipotiroidismo en el Hospital Privado no escapamos a todos los desafíos ya mencionados y el compromiso que debía asumir cada integrante del mismo, sin desconocer la necesidad de una investigación permanente. Comienza en el año 1994 con información a los padres y muestras voluntarias de los RN, a partir del año 2001 se transforma en un programa de la institución.

- Organización del programa.

Desde el año 2001 funciona un programa computarizado –software- denominado “screening”, el cual fue elaborado por el Departamento de Cómputos de nuestro hospital. En él se contempla la información mínima y suficiente para permitir un seguimiento óptimo del screening. Tienen acceso al programa únicamente las personas autorizadas para ejecutarlo y cada una de ellas solamente pueden insertar la información que les compete a su área, por lo

tanto la secretaria de partos no tiene acceso para incorporar datos del laboratorio, tampoco el laboratorio puede modificar datos de filiación y endocrinología pediátrica no puede cambiar los datos ya registrados y a su vez es el único que puede visualizar los pacientes remarcados en riesgo; este resguardo le confiere seguridad a la información allí registrada (Tabla 4).

La metodología para registrar la información es la siguiente: a) la secretaria de partos registra los datos de filiación del RN: nombre, número de su historia clínica, nombre de la madre con su respectiva historia clínica, la fecha de nacimiento; b) al dar el alta al paciente los padres reciben un pedido explícito para el laboratorio “screening” y la información y que deben volver para la extracción de sangre después del 3er día de vida y antes de la semana, en caso que el RN pase a cuidados de neonatología es en este servicio donde se extrae el material para la muestra; c) el programa tiene un sistema especial que permite distinguir a los niños que no realizaron su extracción en nuestro laboratorio indicando los días que lleva de demora para realizar el estudio. En estos RN con demora se los contacta telefónicamente y son encuestados sobre el lugar en dónde se hizo la determinación y los resultados obtenidos, en el caso que no hubiese sido ejecutada la práctica se los cita con carácter de urgente.

- Técnicas y procesamiento del material.

Nuestro marcador bioquímico para hipotiroidismo es la TSH sérica dado que se procesa diariamente en nuestro hospital por lo que fue considerada como segura, rápida y confiable. El uso de marcadores con técnicas propias de la institución con valores de corte apropiado ha demostrado ser eficientes en los programas de screening (84).

- Resultado del screening.

Una vez procesada la muestra el laboratorio registra los resultados diariamente en el programa “screening”. La línea de corte se tomó en base a la bibliografía ya mencionada y fue TSH = 10 μ U/ml y para T₄ = 10ng/dl.

- Identificación de RN en riesgo.

El programa está diseñado para que los valores mayores a la línea de corte se vean con color, ello permite identificar con facilidad los RN en riesgo para citarlos a nuevo chequeo. (Tabla 4)

- Confirmación del diagnóstico.

Semanalmente Endocrinología Pediátrica chequea los RN que son considerados en situación de riesgo e inicia el proceso de confirmación.

Una vez que el laboratorio confirma la sospecha de HC se evalúa al paciente de la siguiente forma: a) entrevista (anamnesis): Historia familiar y del RN; b) síntomas y signos del RN relevantes del HC (referencia tabla 1); c) exámenes complementarios: Rx de rodilla para evaluar núcleos de osificación (Edad ósea). Laboratorio de todas las hormonas a nivel sérico, ecografía de tiroides y centellograma tiroideo con Tc 99; d) tratamiento: confirmado el diagnóstico se inicia el tratamiento.

Tabla 4: Copia parcial del registro de screening para HC del HPCba.

HClín madre	Nombre madre	HClín RN	Nombre RN	Fecha nacimiento	Fecha muestra	valor TSH
492444	F M	592708	C V L	15/09/2006	- -	0
592664	B D A	592692	A B T	15/09/2006	- -	0
523985	F K	592817	F J	16/09/2006	22/09/2006	4,24
513453	O N	592818	D O M	16/09/2006	22/09/2006	2,5
473362	Q	592819	P Q C	17/09/2006	22/09/2006	4,3
581871	G M	592823	S G F	17/09/2006	22/09/2006	4,24
576818	Z M	592820	M Z J	18/09/2006	- -	0
562832	Y C	592821	L I B	18/09/2006	22/09/2006	0,68
545557	F T	592822	M F C	18/09/2006	22/09/2006	1,96
437556	B C	593067	B F	18/09/2006	22/09/2006	5,27
474720	S	592869	P S S	19/09/2006	22/09/2006	19,48
533427	G N	592906	M G L	19/09/2006	- -	0
558638	H S	592907	J H V	19/09/2006	25/09/2006	2,59
394163	B N	592908	V B S	19/09/2006	29/09/2006	3,78

El color verde destaca los valores TSH>10 (línea de corte) y el color amarillo los RN sin evaluación y por ende son quienes hay que citar.

Consideramos que nuestro screening así programado cumple con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría cuando dice “...la elección del método debería estar basada sobre la experiencia en el programa, las necesidades de la población y la disponibilidad de los recursos” (85).

HIPOTESIS A INVESTIGAR

- La pesquisa para el diagnóstico de HC con TSH sérica es un método confiable. Permite establecer valores límites relacionados a la edad del niño.
- Cuando TSH se encuentra fuera de los límites de confianza la determinación de Tiroxina (T_4) en la misma muestra colabora con la identificación de los falsos positivos.
- Las dificultades encontradas en el programa de screening neonatal para hipotiroidismo congénito ejecutado en el Hospital Privado de Córdoba son similares a las referidas en la literatura.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Objetivos generales:

Evaluar la eficacia diagnóstica, en una población definida, de la TSH sérica como método de screening para hipotiroidismo congénito.

- Objetivos específicos:

- Evaluar el uso y la seguridad diagnóstica de TSH sérica como marcador en un screening neonatal para hipotiroidismo.
- Investigar el valor óptimo para TSH sérica como marcador de hipotiroidismo congénito.
- Obtener parámetros poblacionales de referencia para TSH en relación a la edad del RN al momento de la determinación.
- Estimar el rol sobre la elevación de TSH de algunos factores tales como peso del RN, tipo de parto, medicaciones, edad gestacional y enfermedad tiroidea materna.
- Valorar la frecuencia de hipotiroidismo congénito en la población estudiada.
- Proponer las reformas necesarias para mejorar la metodología aplicada.

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES Y MÉTODOS

Características del estudio.

Estudio epidemiológico descriptivo, analítico, longitudinal y retrospectivo.

Tamaño poblacional.

Todos los niños nacidos en el Hospital Privado de Córdoba (HPCba) con determinaciones de TSH durante el período comprendido entre 1° de septiembre del 2001 y 1° de septiembre del 2007.

Tamaño de la muestra.

Dado que en este estudio se buscaba explorar exhaustivamente el comportamiento de las variables candidatas a ubicar a los RN en el grupo de falsos positivos, la conducta fue comparar dichas variables en el grupo de RN sanos. Para ello se utilizaron para el grupo de falsos positivos la totalidad de los casos presentados, mientras que para el grupo de niños sanos (cantidad significativamente mayor) se tomó una muestra aleatoria simple. ($n = 300$).

Selección de la población.

- Criterios de inclusión:

Todos los niños recién nacidos en el HPCba entre septiembre del 2001 y septiembre del 2007 con las siguientes características:

- Que estuviesen registrados en el programa de screening neonatal del HPCba.
- Que las determinaciones de TSH hubiesen sido procesadas por el laboratorio del HPCba.
- Que las muestras hubiesen sido tomadas antes de los 20 días de vida.

- Criterios de exclusión:

Todos los niños recién nacidos en el HPCba entre septiembre del 2001 y septiembre del 2007 que presentaban:

- Determinaciones de TSH procesadas en otro centro asistencial.
- Muestras para TSH tomadas después de los 20 días de vida.
- Determinaciones de TSH = $< 0.5 \mu\text{U/ml}$.
- Menos de 1.500 grs. al momento de nacer.
- Fallecimiento en el primer mes de vida.
- Ausencia de determinaciones en screening pero clínicamente eutiroides.
- Sin datos.

Diseño del estudio

- Datos de todos los RN:
 - Registro de la nómina de recién nacidos (RN).
 - N° de Historia Clínica (HCl) del RN y de la madre.
 - Fecha de Nacimiento (FNac). Registro de los fallecidos.
 - El sexo según el nombre registrado del RN y/ó información de la historia clínica.
 - Fecha de la extracción de sangre para la determinación de TSH (FExt).
 - Valor de Tirotrófina sérica (TSH).
 - Valor de T₄ cuando la hubiera.
- Datos de los RN de la muestra seleccionada:

Este grupo muestral está constituido por los 300 RN que en la muestra tuvieron valores de TSH > a 10 µU/ml (grupo problema) y 300 RN control (grupo control). Este último se obtuvo del grupo con TSH >10 µU/ml (grupo sano).

- Datos de filiación de los RN. Edad Gestacional (EG) Peso del RN. Puntaje de APGAR (Anexo 6. I). Internación³, causa y tiempo de la misma.
- Niños con Trisomía 21-Síndrome de Down (T21).
- Enfermedades Severas(ES).
- Madres hipotiroideas (MH+) ó Hipertiroidioideas (MH-), con anticuerpos positivos antitiroideos (AcTPO+) y/ ó anticuerpos antireceptor de TSH (Ac TRab +).
- Efecto de drogas(ED): Inmunosupresores, corticoterapia prolongada y Amiodarona.
- Importante exposición tóxica al yodo (ETY) en la madre y/ó el RN.
- Inherentes al embarazo: Madre primípara o multípara. Embarazos múltiples.
- Inherentes al parto: Vaginal / Cesárea / Parto Complicado. Se definió este último cuando presente: ruptura precoz de membranas, líquido meconial, trabajo de parto prolongado (más de 20hs), uso de forceps y presentación podálica.
- Imágenes en lo HC confirmados: Ecografía y /ó Centellografía con Tecnecio (Tc 99).

³ La categoría días de internación pretende evaluar a los niños con compromiso severo o leve de salud, y su incidencia sobre TSH. Se define con enfermedad severa a los niños que al momento de la muestra estaban en cuidados intensivos neonatales con soporte respiratorio, antibióticos y/o aportes nutricionales o endovenosos por alguna razón y que requieren internación por más de 5 días.

Técnicas e instrumentos.

- Lugar donde se realizó la investigación.

El trabajo de investigación se llevó a cabo en el Hospital Privado de la ciudad de Córdoba (HP Cba) República Argentina.

- Recursos disponibles.
 - Programa de Screening Neonatal, registrado en el sistema informático bajo un software denominado “Screening Neonatal”, confeccionado para tal fin por el Departamento de Cómputos del HP Cba.
 - Libro de Partos con registro de los recién nacidos.
 - Historias Clínicas en archivo con identificación numeral individual, con registro por sistema informático.
 - Laboratorio con especialista en Endocrinología para determinaciones hormonales.
 - Registro unificado de pacientes en archivo informático para identificar los casos que debieran ser recitados o encuestados telefónicamente.
- Instrumento de medición cuantitativa.

Las determinaciones de TSH y Hormonas Tiroideas Periféricas: Tiroxina (T_4), Triiodotironina(T_3), Tiroxina libre(T_4 (l)), al igual que los Anticuerpo Antiperoxidasa (AcTPO) fueron procesadas en analizador automático equipo Roche Elecsys inmunoensayo de electroquimioluminiscencia ECLIA de 3ra generación con intervalo de medición de 0,005 y 100 mU/l. Este ensayo para la determinación de TSH se basa en un sistema de doble anticuerpos monoclonales anti-TSH humana, que le permite reconocer epitopes de la molécula de TSH de manera que ésta queda atrapada formando un sándwich, son ensayos sándwich conocidos como de doble anticuerpo. El proceso se llevó a cabo en el Laboratorio de Endocrinología del HP Cba, institución donde se ejecuta el programa de screening.

- Instrumento de medición cualitativa.

En los pacientes que conformaron el grupo problema y el grupo control se relevaron de las Historias Clínicas el puntaje obtenido al nacer por el test de APGAR. (Anexo 1). La clasificación fue: Bueno = 6 – 10 puntos. Regular = 4 - 6 puntos. Malo = <3 puntos.

Recolección de datos.

El soporte informático consistió en la elaboración de una base de datos dentro del programa Microsoft Office Excel. La información considerada relevante para definir la incidencia y que no pudiese ser recogida de las fuentes del HP Cba se investigaron telefónicamente, tal es el

caso de los niños cuyo screening o seguimiento fue realizado en otro centro asistencial. La información de los registros del HP Cba se obtuvieron de las siguientes fuentes:

Del software “Screening ”: valor sérico de TSH y edad del recién nacido al momento de la determinación.

De las Historias Clínicas de los RN del grupo problema y del grupo control: la edad gestacional, tipo de parto y peso del recién nacido. Trastornos perinatales, malformaciones y/ u otra situación patológica no tiroidea influenciada sobre los valores de TSH. Confirmación de hipotiroidismo congénito.

De las Historias Clínicas de las madres de neonatos con TSH elevadas: enfermedades tiroideas y/ó alteraciones gineco-obstétricas influenciada sobre los valores de TSH.

Algoritmo definir como sospechoso de HC a un RN

La secuencia de eventos a considerar para definir a un RN como sospechoso de HC no se modificó desde el inicio del programa en el año 2001. El mismo consiste en utilizar un valor de TSH = 10 μ U/ml como línea de corte, y una vez procesadas las muestras se procede de la siguiente forma:

Se cita al paciente.

Con TSH > a 10 μ U/ml y T_4 , < 10 ug/dl. Procesada en el suero conservado si lo hubiere (*).

Con TSH > a 10 μ U/ml y sin determinación de T_4 (ej falta de material)

Todo RN con TSH > a 20 μ U/ml aún cuando fuese T_4 , > 10 ug/dl. Idem (*).

No se cita al paciente.

Con TSH < a 10 μ U/ml.

Con TSH > a 10 μ U/ml pero < 20 μ U/ml y T_4 , > 10 ug/dl. Idem (*).

En los HC confirmados.

De las Historias Clínicas de los RN con diagnóstico definitivo de HC se obtiene: Descripción clínica del niño, antecedentes perinatales, informe de imagen de la glándula tiroidea por centellografía Tc 99 y/ó ecografía tiroidea, fecha de inicio de la terapia.

Procedimientos analíticos.

- Variables del estudio:
 - Valor de TSH. La obtenida en todos los niños.
 - Edad al momento de la extracción: entre 2 y 20 días.
 - Tipo de parto.: Natural. Natural complicado / Forceps. Cesárea Programada ó no.
 - Tipo de embarazo: Simple / Múltiple.
 - Peso de nacimiento.

1.500 grs. - 2.500 grs. 2.500 grs. – 3.500 grs. 3.500 grs. – 4.500 grs. > 4.500 grs.

- Test de APGAR (considerada la evaluación a los 5' del nacimiento)
Bueno= 6- 10puntos Regular= 4-6 puntos Malo = < 3 puntos
- Situaciones inherentes al RN.
Síndrome de Down / Trisomía 21 (T21)
Enfermedades severas (ES) a considerar: Puntaje de APGAR malo/Distress respiratorio / Sepsis /Enfermedad neurológica / Cirugía neonatal /Enfermedad gastrointestinal / Defectos cardíacos congénitos /Desnutrición fetal.
- Efecto de drogas. Exposición tóxica al Yodo (ExY) madre y RN. Exposición a fármacos (ExF): a considerar: Corticoterapia / Inmunosupresores / Amiodarona
- Antecedentes maternos de enfermedad tiroidea.
Hipotiroidismo (H+) / Hipertiroidismo (H-)
Anticuerpo Antiperoxidasa Positivo (AcTPO+)
- Edad gestacional (referido en semanas).
< 36 semanas. 36 – 40 semanas > 40 semanas.
- En RN confirmados HC (además de las anteriormente mencionadas).
Tiroxina total (T_4) / Tiroxina Libre ($T_{4(0)}$) / Triiodotironina (T_3)/ Imagen tiroidea.
- Procesamiento estadístico y análisis de los datos: con el software estadístico SPSS.

Tratamiento estadístico de los datos

En cuanto al tratamiento estadístico de los datos, se realizó un primer análisis exploratorio en base al total de niños recién nacidos (RN) en el Hospital Privado entre septiembre de 2001 y septiembre de 2007. Para ello se tuvo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente. Se obtuvo así el grupo de niños que quedaron definitivamente para el estudio que se clasificaron en dos grupos considerando el valor de TSH obtenido en el análisis y bajo el valor de corte para TSH = 10.

Del análisis de la población total en estudio se obtuvieron las medidas descriptivas del conjunto de datos que permitieron identificar el comportamiento de la población total y descubrir las variables que fueron relevantes. Los datos analizados fueron: valores de TSH, edad del RN al momento de la muestra y sexo del niño. Los resultados fueron expuestos en tablas de contingencia a los fines de explorar el comportamiento de dichas variables individualmente y asociadas.

Una vez identificados dentro del total de niños aquellos RN con TSH >10 se constituyó el grupo problema y se los excluyó de la población inicial. Sobre el grupo remanente de RN considerados sanos se seleccionó una muestra aleatoria de 300 niños a través del método de muestreo aleatorio simple⁴. La correcta aplicación de un muestreo⁵ permitió facilitar el tratamiento estadístico de los datos (por el menor número de observaciones) y también evitar el problema de sobre identificación de datos de este grupo con respecto del grupo problema.

Identificados los dos grupos de relevancia (problema y control) se analizaron las variables de estudio y su comportamiento en ambos. Las variables fueron categorizadas para aplicar el análisis estadístico según su naturaleza, en variables cuantitativas continuas y discretas, y variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central: media, moda, mediana; y cuando fue necesario medidas de dispersión: desviación estándar, amplitud, máximo y mínimo y correlación lineal. Para las variables cualitativas se analizaron las proporciones.

La relación inversa (R) del 40 % entre TSH y T4 se obtuvo calculando el coeficiente de correlación lineal, cuya fórmula es: $r = [\text{cov}(x,y)] / (\text{DS}(x) \cdot \text{DS}(y))$. En el numerador la covarianza de TSH y T4 es decir la dispersión simultánea entre ambas variables. En el denominador el producto de las desviaciones estándar de cada una de las variables.

Para el análisis comparativo de dos variables se hizo un contraste de independencia que pretendió rechazar o no la hipótesis nula de que ambas variables son independientes (test chi cuadrado). Se compararon sus características en términos estadísticos a partir pruebas t de Student de diferencias de medias para muestras independientes⁶. Para determinar el efecto que tienen las variables sobre el valor de TSH en los distintos grupos se realizó un análisis de regresión logarítmica que permitió determinar los posibles factores de riesgo que influyeron para que un niño considerado falso positivo obtenga valores normales en la segunda muestra. Para poder aplicar dicho método estadístico algunas variables, en ocasiones, fueron codificadas permitiendo con ello determinar bandas de confianza en la estimación de los parámetros.

⁴ Muestreo donde cada individuo posee la misma probabilidad de ser seleccionado.

⁵ Si el tamaño de muestras aleatorias es lo suficientemente grande, sus medias muestrales tienden a una distribución normal (o gaussiana) con medio igual a la media poblacional. Tal característica justifica el uso correcto de pruebas en base a distribuciones t-de Student y análisis de regresión, entre otros análisis estadísticos, llevados a cabo a lo largo de esta sección.

⁶ La hipótesis de que ambas variables son independientes se prueba a partir del test de independencia asociado a la distribución χ^2 . Este test tiene como hipótesis de partida o hipótesis nula (H_0) que las variables son independientes entre sí, es decir, que una no influye en la otra. Cuando el valor de significación es menor a un nivel de 0,05 decimos que existe asociación, quiere decir que si $p < 0,05$ se rechaza H_0 .

Para definir el punto de corte que permitió clasificar a los pacientes en categorías o estados en relación con la enfermedad, estar o no estar enfermo, se aplicó el método de las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Generalmente la exactitud diagnóstica se expresa como sensibilidad y especificidad diagnóstica y uno de los métodos ampliamente utilizados para tal efecto es el método ROC con el cual se pretendió confirmar si el valor de TSH = 10 era óptimo como línea de corte o debía ser modificado.

Se establecieron intervalos o rangos de referencia para TSH a partir de mediciones de determinados valores en un grupo poblacional sano considerando que son representativos de la población general. En las mediciones biológicas se asume que los valores pueden caer en un patrón simétrico (curva gaussiana) o asimétrico. Para poder obtener intervalos de referencia de TSH según el día de obtención de la muestra, una de las formas es a través de la estimación por intervalos de la TSH promedio, por día de muestra (proponiendo intervalos de confianza del 95%). Como la TSH es una variable numérica, debe cumplir con la condición de tener distribución normal⁷, de lo contrario no podríamos calcular los intervalos. Nuestra TSH no siguió una distribución normal por lo tanto una forma de trabajar los datos que no cumplen esa condición, es transformándolos en normales. Estadísticamente la transformación más común es calcular a cada valor de la TSH el logaritmo natural (ln). Cuando se hizo la transformación, la nueva variable ln (TSH) es normal para cada día de muestra lo que permitió calcular los rangos de referencia como intervalos de confianza. Tomando ambos extremos (límite inferior y límite superior de confianza) se quitó luego la transformación matemática, o sea hizo antilogaritmo y se obtuvo los valores reales de TSH. Para nuestra población en estudio se aplicó la Variable Logarítmica de TSH ± 2 desvío estándar ya que abarca aproximadamente el 95 % del total de observaciones.

Se siguieron las normas del American Psychological Association para la escritura del material cuantitativo, tanto numérico en general como de índole estadístico y matemático (86)

Los gráficos se confeccionaron con el software estadístico GraphPad Software. Versión 4.03, año 2005.

⁷ Normal es el nombre de la función de probabilidad que tienen que seguir los datos para analizar, es una distribución simétrica en forma de campana, que no significa que tiene que ser igual para cada día.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Análisis de la población total.

- Análisis descriptivo de la población total.

Por el período comprendido entre Septiembre del 2001 y septiembre del 2007, nacieron en el Hospital Privado de Córdoba (HP Cba) 7.869 niños. El Hipotiroidismo Congénito (HC) se confirmó en 6 (0,07%) sobre el total de 7.826 recién nacidos (RN) vivos, por lo que la incidencia es de 1:1.304. Esta incidencia se obtuvo luego de conocer que todos los niños excluidos eran eutiroides, información relevada de las historias clínicas o por interrogatorio a sus padres. (Figura 1)

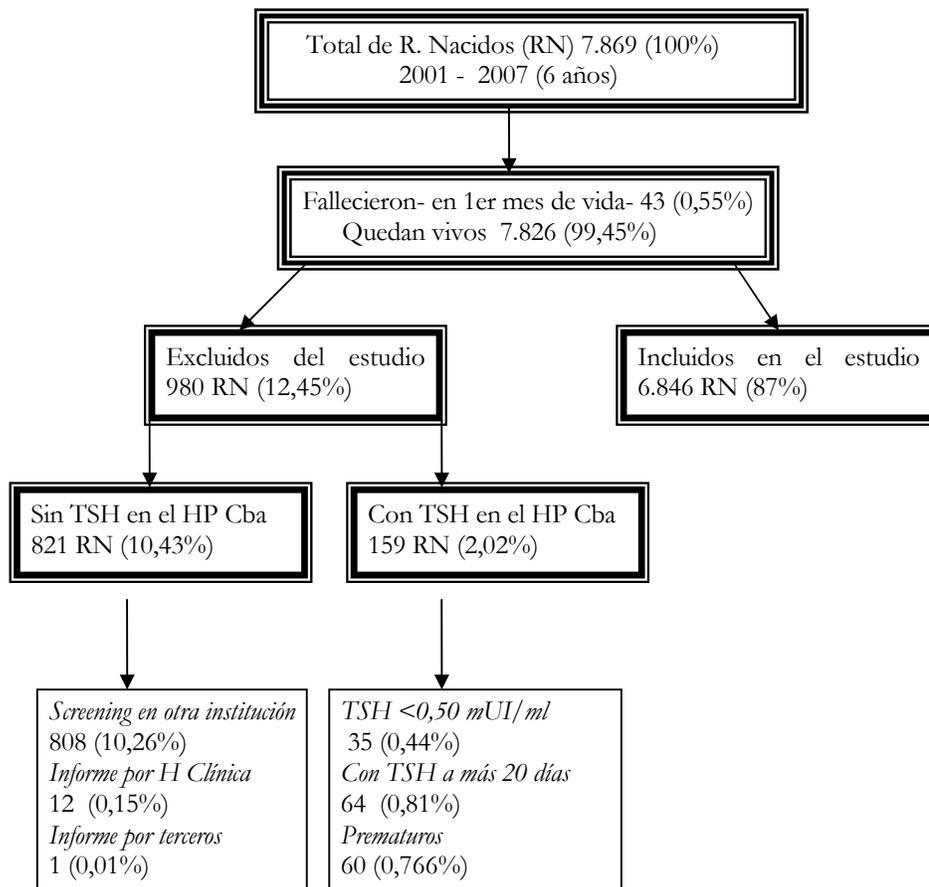


Figura 1: Análisis descriptivo de la población total de 7.869 recién nacidos (RN) del Hospital Privado de Córdoba (HPCba).

La población en estudio quedó conformada por 6.846 RN (100%) que realizaron el screening en el HP Cba agrupados según la línea de corte, es decir por valores de TSH menor o mayor a 10 μ U/ml. De la población sana se generó el grupo control que se utilizó para confrontar con el grupo problema el análisis de las variables de riesgo. La distribución poblacional según el sexo se puede observar en figura 2.

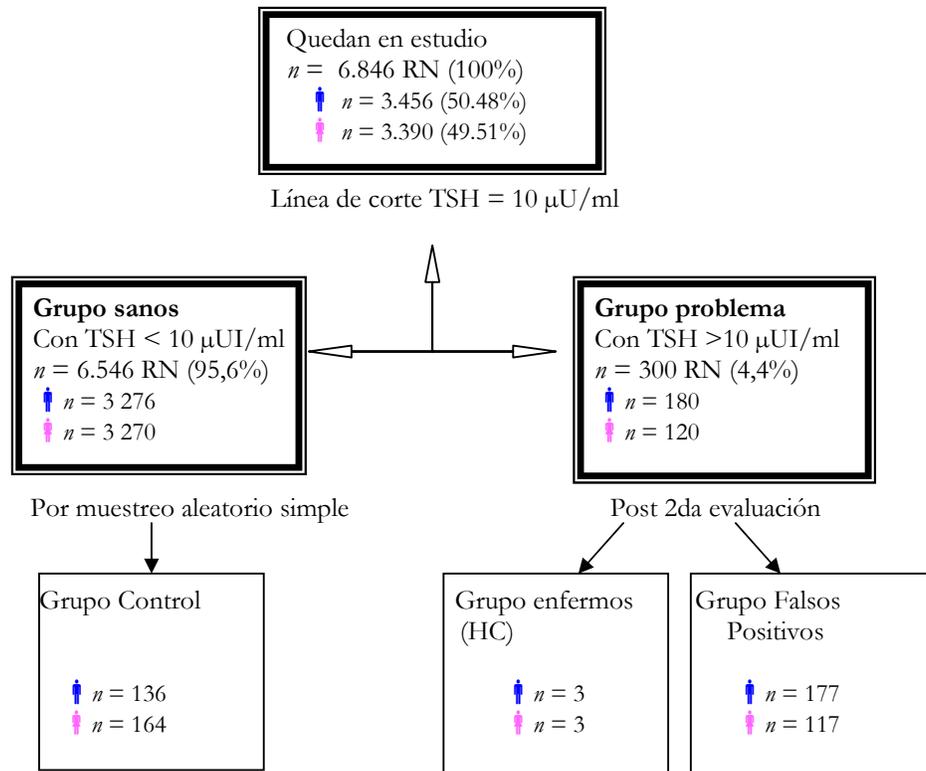


Figura 2: Análisis descriptivo de 6.846 RN que realizaron el screening en el HP Cba y cumplen con los criterios de inclusión conformando la población en estudio del presente trabajo. Distribución según línea de corte utilizada (TSH =10 μ U/ml.) ♂ masculino ♀ femenino.

- Variable días muestra en la población total en estudio. (*Variable numérica x*)

Los días entre el nacimiento y el momento en que se realizó el screening con TSH conformaron la variable días de muestra o edad del niño. Se observó que la distribución de la misma es una curva asimétrica con inclinación a la derecha demostrando que las determinaciones de TSH en su mayoría se realizaron en los primeros días de vida con un promedio de 5,85 días (DE \pm 2,58). El 75% de los RN obtuvieron la muestra para la determinación de TSH antes de los 7 días y el 97% antes de los 12 días.

- Relación de la variable días de muestra con TSH. (*Variables numéricas x/y*).

Se observó un descenso de los valores de TSH del total de RN en estudio ($n= 6.846$) conforme al transcurso de los días en que se obtuvo la muestra; es decir, a mayor edad del niño menor valor de TSH (Figura 3). Este comportamiento de TSH se confirmó estadísticamente al asociar x / y (Chi-cuadrado de Pearson) y se obtuvo una $p = <0,000$. (Anexo 2).

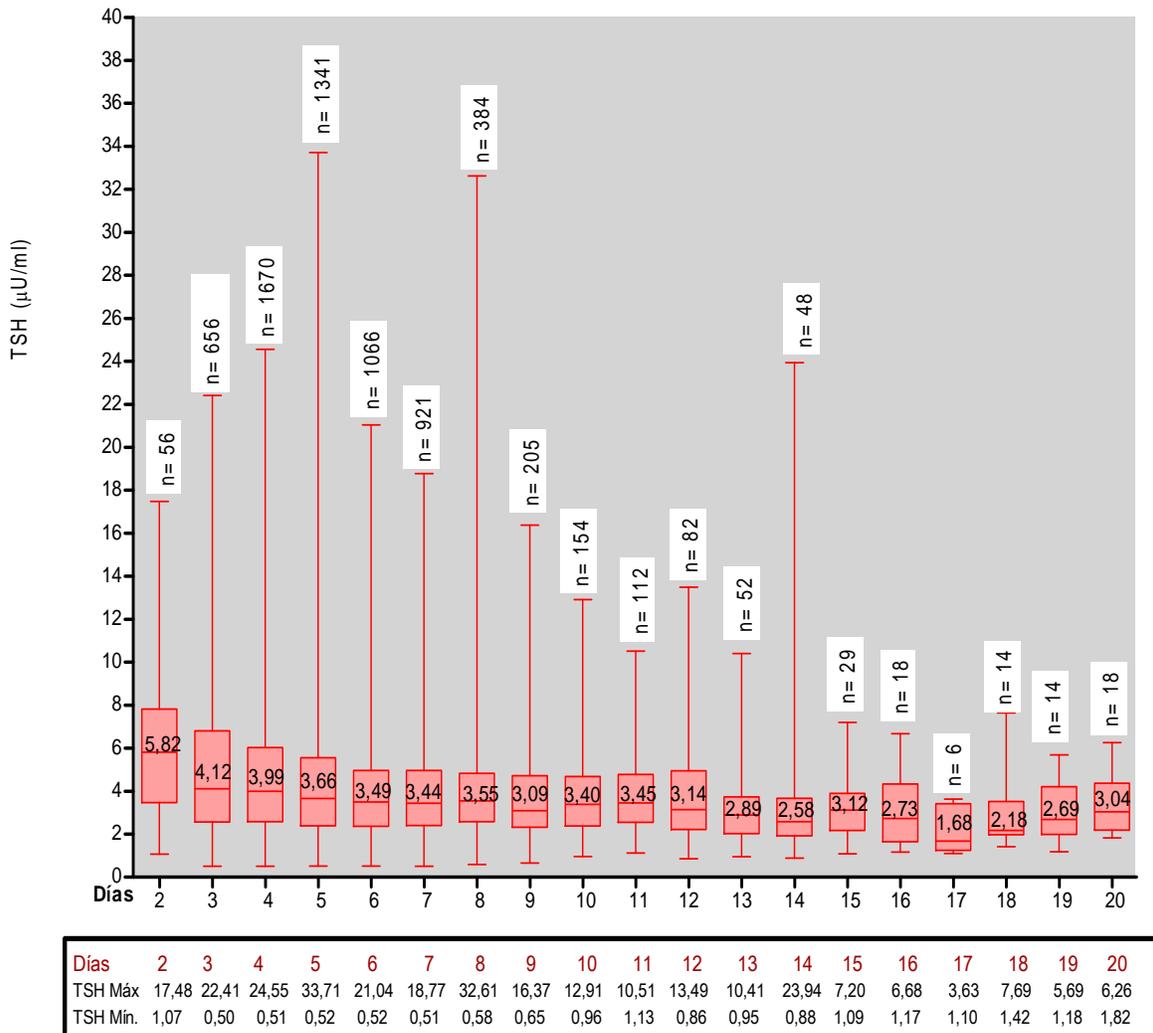


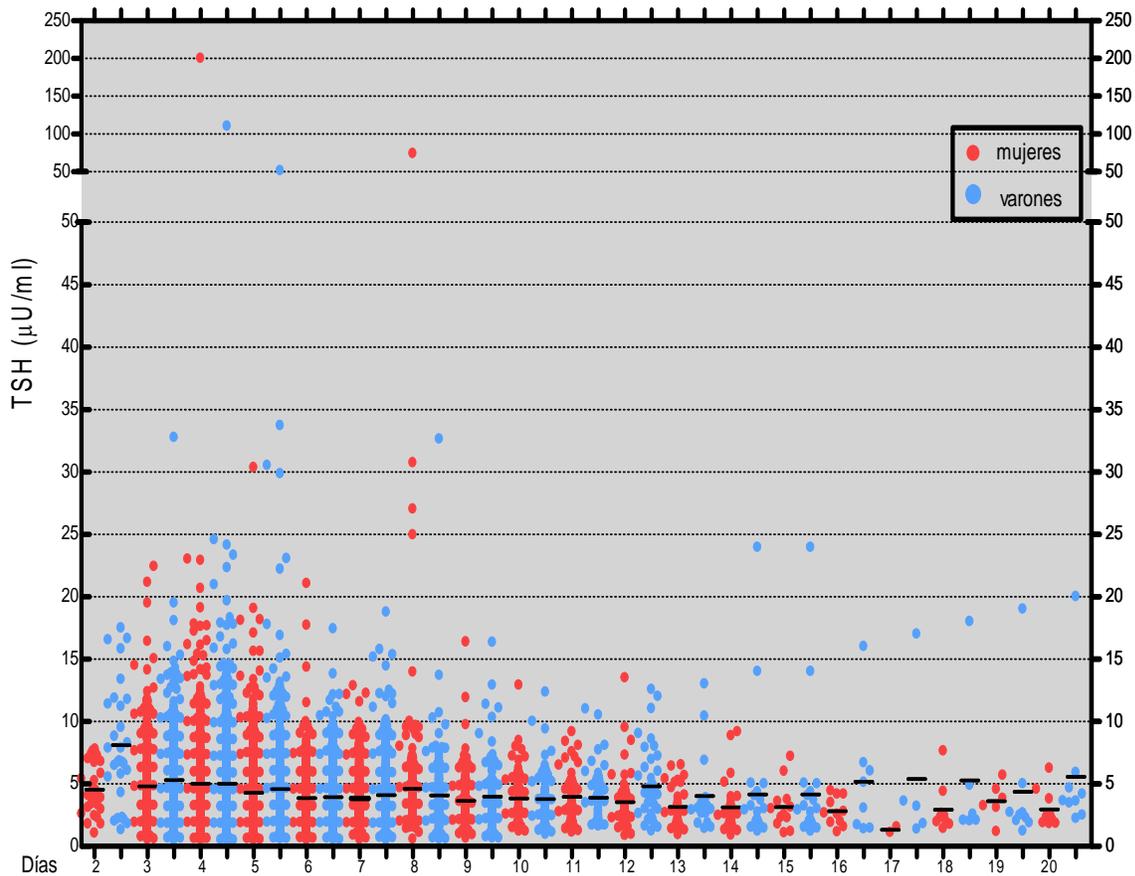
Figura 3: Distribución de los valores de TSH sérica en el total de RN en estudio ($N= 6.846$) según los días de muestra. En cajas se limitan los Pc 25 –Pc 75 y la raya horizontal señala la media para TSH. En bigotes los rangos de TSH para cada día cuyos valores extremos se consignan en el cuadro inferior. El número de niños evaluados en cada día ($n=$) se señalan en recuadro al extremo superior del bigote de cada caja. Pc= Percentil

- Variable TSH en la población total en estudio. (*Variable numérica y*)

Sobre el total de RN los valores de la media fue para TSH sérica =4,42 (DE \pm 4,17) μ U/ml, y se observó que en un 75 % de RN los valores de TSH fue < que 5,44 μ U/ml.

- Variable género o sexo del RN en la población total en estudio. (*Variable categórica z*)

Del total de 6.846 RN fueron varones 3.456 (50,5%) y 3.390 (49,5%) mujeres. Considerando como hipótesis nula (H0) que existe asociación entre el sexo de los niños y los días en que se tomó la muestra se aplicó el test estadístico y se obtuvo un valor de significación $p = 0,71$ por lo que se niega dicha asociación. (Figura 4) (Anexo 3)



días	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
<i>n</i> fem.	30	314	855	646	507	461	186	104	74	56	46	37	27	12	11	2	9	6	10
<i>n</i> másc.	28	342	815	696	560	460	198	101	80	56	36	15	21	17	7	4	5	8	8

Figura 4: En el recuadro se agrupan la población total por sexo en relación a los días en que se obtuvo la muestra. El gráfico muestra los valores individuales de TSH por sexo según días de obtención de la muestra. Las líneas horizontales representan la media de TSH por día y por sexo.

- Relación de TSH con variables sexo y días de muestra en la población total. (*Variables y, x, z*)

Anteriormente quedó demostrado dos situaciones; una, que TSH disminuye en el transcurso de los días; y otra, que tanto varones como mujeres acumulaban poblaciones similares en los distintos días de obtención de la muestra. (Figura 6) Se distribuyó conforme los días de muestra la población total por sexo según los valores de TSH y se estudió estadísticamente el comportamiento de ésta con ambas variables; es decir, TSH con sexo y con días de muestra. Para ello se codificaron las variables y se aplicó un análisis de Regresión Logística. (Anexo 4).

Realizada esta prueba sobre las variables se concluyó que:

- Existió evidencia de relación estadística entre las variables TSH/sexo con $p= 0,001$ y por análisis de regresión se pudo decir que el sexo femenino tuvo una probabilidad del 32,9 % menor que el sexo masculino de tener TSH >10 . Es el complemento de 67,1 % (0,671 x 100) descrito en el anexo 4.
- Existió evidencia de relación estadística entre las variables TSH/días de muestra con $p= 0,001$. El análisis de regresión permitió decir que por cada día de vida del RN la probabilidad de tener TSH >10 disminuía un 27,4%. Es el complemento de 72,6 % (0,726 x 100) descrito en el anexo 4.

2. Análisis del grupo problema($n = 300$) y grupo control($n = 300$).

El grupo problema quedó integrado por 300 RN con TSH >10 $\mu\text{U/ml}$, y el grupo control se constituyó por 300 RN extraídos del grupo de TSH < 10 $\mu\text{U/ml}$ por muestreo aleatorio simple. En esta población se analizaron las variables consideradas como posibles factores de riesgo para que determinados RN pertenezcan a un grupo u otro.

- Valores de TSH en grupo problema y grupo control.

La media de TSH fue para el grupo problema TSH =14,97 $\mu\text{U/ml}$ (DE $\pm 13,4$) y para el grupo control TSH = 4,01 $\mu\text{U/ml}$ (DE $\pm 2,1$). Las medias ya permiten ver una franca diferencia entre ambos grupos lo que se corroboró estadísticamente y no permite decir, con un 95% de confianza, que la media de TSH del grupo problema estuvo en 12,50 $\mu\text{U/ml}$ como máximo y 9,41 $\mu\text{U/ml}$ como mínimo por sobre la media del grupo testigo. (Anexo 5).

- Distribución de RN según días de la muestra en grupo problema y control

Al screening la edad media (DE) de los niños del grupo problema fue de 4,65 días (DE $\pm 1,82$), y en los del grupo control de 5,58 días (DE $\pm 2,01$) ($p= 0,000$). Por t de Student se

demostró, con un 95 % de confianza, que los niños del grupo control tuvieron una edad mayor que el grupo problema entre 0,62 y 1,24 días. (Anexo 6). Al observar la frecuencia de RN según días de la muestra vemos que en el grupo problema las determinaciones de TSH se hicieron a edades más tempranas que en el grupo control ($p=0,000$). (Figura 5)

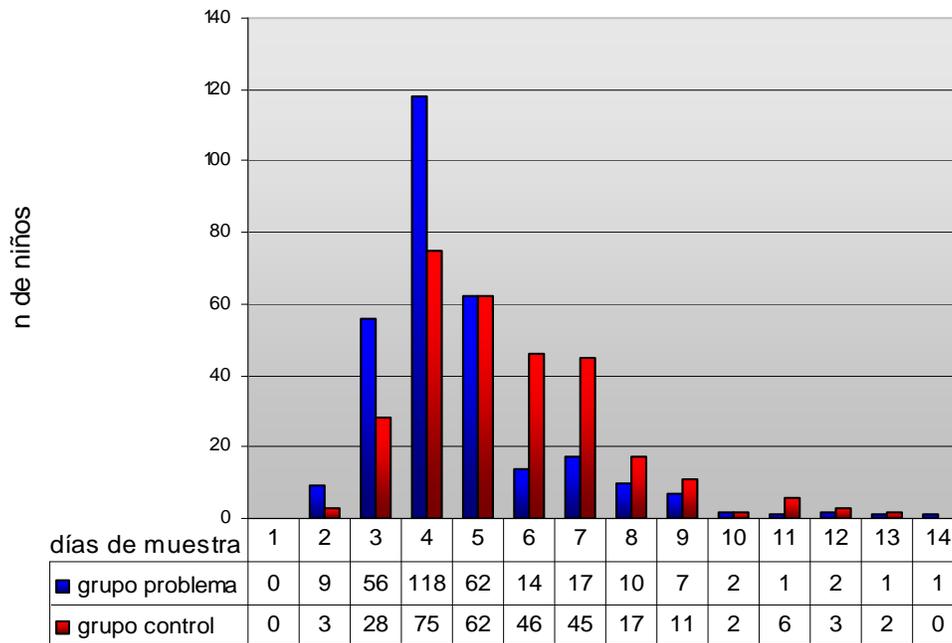


Figura 5: Distribución de los RN de los grupos problema (n= 300) y control (n= 300) según los días de obtención de la muestra del screening para TSH.

- Descriptivo del RN y análisis de sus variables.

Entre los niños del grupo control y problema se comparó el efecto de las variables que son propias de los RN: edad gestacional, sexo, peso de nacimiento, test de APGAR, si estuvieron internados o no y los días de internación. (Tabla 5)

En el grupo problema los RN menores de 2.500grs estuvo conformado por 16 varones y 18 mujeres; en los RN con peso mayor de 2.500grs pero menor de 4.000grs se agruparon 150 varones y 100mujeres; y de los 16 RN mayores de 4.000grs 12 fueron varones y 4 mujeres. En el grupo control esta relación fue la siguiente: en el primer estadio de peso 8 varones y 9 mujeres, en el segundo 211 varones y 149 mujeres, y en el último 7 varones y 6 mujeres.

Tabla 5: Descriptivo de antecedentes del RN del grupo problema y grupo control.

	GRUPO PROBLEMA (<i>n</i> =300)	GRUPO CONTROL (<i>n</i> =300)	Chi cuadrado de Pearson
TSH media(± DE)	14,97 (±13,4)	4,01 (± 2,1)	<i>p</i> = 0,000
Variables	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Edad gestacional (semanas)			
Menos de 36	20 (6,7)	10 (3,3)	<i>p</i> = 0,016
36 a 40	266 (88,7)	285 (95)	
Más de 40	14 (4,7)	5 (1,7)	
Género			
Varón	180 (60)	136 (45,3)	<i>p</i> =0,000
Mujer	120 (40)	164 (54,7)	
Peso (Kg)			
1,5 a 2,5	34 (11,3)	17 (5,7)	<i>p</i> = 0,046
2,5 a 4,0.	250 (83,3)	270 (90)	
Más de 4,0	16 (5,3)	13 (4,3)	
Test de APGAR			
Bueno	293 (97,7)	300 (100)	(*)
Regular	7 (2,3)	0	
Internado			
Si	75 (25)	29 (9,7)	<i>p</i> =0,000
No	225 (75)	271 (90,3)	
Tiempo internación (días)			
Menos de 5	42 (56)	19 (65,5)	<i>p</i> =0,172
Igual o más de 5	33 (44)	10 (34,5)	

(*) El número es insuficiente para realizar estudio estadístico

Realizando luego un contraste de independencia se pudo identificar variables estadísticamente significativas y no significativas.

No fueron significativas las siguientes variables: test de APGAR y los días de internación. El test de APGAR con un puntaje “regular” agrupó 7 RN en el grupo problema, 3 de ellos con buena recuperación y no se hospitalizaron, mientras que los 4 restantes requirieron internación. El tiempo de internación se agrupó según los días en menores o mayores a 5 días que sometidos al análisis no arrojó diferencia estadística.

La historia clínica perinatal reveló que no hubo ningún RN con exposición a sustancias yodadas o bociógenas. La misma fuente permitió conocer que en ambos grupos hubo un total de 7 niños con alguna malformación congénita y/o compromiso severo; en el grupo control, dos con malformación renal, uno con anoftalmía, uno con cardiopatía congénita, uno con toxoplasmosis congénita, uno con sindactilia y otro con malformación anal; en el grupo problema, tres con cardiopatía congénita, un Síndrome de Trisomía 21, uno con hidrocefalia, un con pie bot, dos con compromiso intestinal uno de ellos con onfalocele gigante y atrapamiento de asas intestinales y otro con defecto en la pared abdominal y asas intestinales al descubierto.

Fueron significativas las variables: edad gestacional, sexo, peso de nacimiento y RN internado. Se analizó luego solamente las variables significativas:

- a) Edad gestacional: el grupo de RN con menos de 36 semanas de gestación fue mayor en el grupo problema que en el control ($p= 0,06$).
- b) Sexo: se observó mayoría de varones (60%) en el grupo problema con respecto a las mujeres (40%), que hizo una relación masculino/ femenino = 1,5:1; mientras que en el grupo control fue a la inversa hubo un escaso predominio de mujeres (54,66%) sobre varones (45,33%) con una relación masculino/ femenino = 1:1,2. (Figura 6). Esta situación fue distinta a la observada anteriormente cuando analizamos la población total donde no hubo diferencia significativa entre ambos sexos (varones 50,5% vs mujeres 49,5%), por lo que el predominio de varones sobre mujeres es una característica propia al grupo problema.

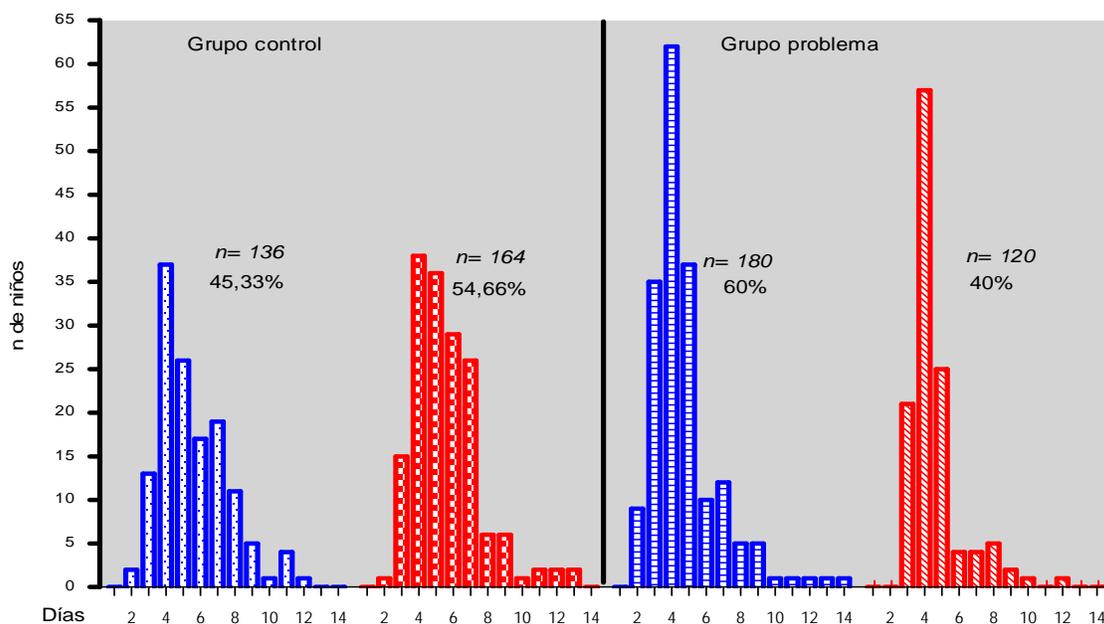


Figura 6: Distribución de la población de RN del grupo control (n= 300) y del grupo problema (n= 300) desde el día 2 hasta el día 14 de vida según el sexo (■ masculino ■ femenino).

c) El peso de los niños de ambos grupos: el peso fue considerado según las siguientes categorías: de 1.500 grs. a 2.500 grs.; de 2.500 grs. a 4.000 grs. y mayores a 4.000 grs. Se realizó para cada categoría entre ambos grupos el contraste de independencia (Chi cuadrado de Pearson) que no permitió observar diferencia porcentual para la categoría de niños mayores de 2.500 grs., sin embargo en niños menores de 2.500 grs. el grupo de problema acumuló un 66,66% en relación a un 33,33% del grupo control lo que se refleja en una $p = 0,046$.

d) Estado del RN como internado o no internado: al identificarlos en los dos grupos vimos que en el grupo problema había 75 niños (72%) internados mientras que solo 29 niños (28%) integraban el grupo control ($p=0,000$).

Grado de significancia de las variables:

Luego de conocer las variables con significancia se aplicó un análisis estadístico de Regresión Logística sobre los 600 casos seleccionados para valorar el grado en que estos factores influyeron para que un RN integrara inicialmente el grupo problema y a la segunda muestra fuese normal por lo que es considerado falso positivo. Se consideraron para la primera etapa del análisis todas las variables previamente codificadas. (Tabla 6).

Tabla 6: Logística de las variables del RN.

	Coefficiente (B)	Significación	Razón de Odds Exp(B)
BEBE INTERNADO (no)	-1,266	,000	,282 (1)
SEXO (mujer)	-,582	,001	,559 (2)
DIAS DE MUESTRA	-,258	,000	,772 (3)
PESO (< 2,5 ó > 4Kg)	,500	<u>,062</u>	1,648 (4)
Edad Gestacional (< 36 /> 40 sem.)	,572	<u>,107</u>	1,772 (5)

El estudio de Regresión Logística permitió concluir que:

- (1) Un RN no internado tuvo un 71% (1- 0.282) menos de probabilidad de ser falso positivo que uno internado.
- (2) Las mujeres tuvieron una probabilidad del 44% (1- 0.559) menor que los varones de ser falso positivo o lo que es lo mismo que los varones tuvieron una probabilidad de un 56% más que las mujeres de ser falso positivo.
- (3) Por cada día adicional que transcurre en tomar la muestra la probabilidad de ser falso positivo disminuyó en un 23% (1- 0.772).
- (4) Con un nivel de significación del 6% un RN con menos de 2.500 grs o más de 4.000 grs tuvo una probabilidad del 64 % (1- 1.648) más de ser falso positivo que uno con peso normal.
- (5) Un RN con edad gestacional menor a 36 y mayor a 40 semanas tiene una probabilidad un 77 % mayor de ser falso positivo que uno entre 36 y 40 semanas, a un nivel de significación del 10%.

- Descriptivo de antecedentes maternos y sus variables.

Se analizaron los antecedentes de enfermedades tiroideas maternas y las variables relacionadas con el parto en el grupo control y problema. La variable sobre el uso de medicación materna se consideró las relacionadas con enfermedades tiroideas y otras que pudieran influir en el metabolismo tiroideo (ej corticoterapia prolongada). Para realizar el contraste la variable enfermedades fue categorizadas en dos grupos: Enfermedades tiroideas (hiper e hipotiroidismo) y Otras. La prueba de Chi cuadrado no mostró diferencia significativa para ninguna variable entre ambos grupos. (Tabla 7)

Tabla 7: Antecedentes maternos del grupo problema y del grupo control.

Variables	GRUPO PROBLEMA (n=300)	GRUPO CONTROL (n=300)	Chi cuadrado de Pearson
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Embarazos previos			
Primípara	166 (55,3)	155 (51,7)	$p = 0,588$
Múltipara	112 (37,3)	123 (41)	
Múltipara c/aborto previo	22 (7,3)	22 (7,3)	
Embarazo / parto actual			
Tipo de embarazo			
Simple	293 (97,7)	291 (97)	$p = 0,612$
Múltiple (gemelares)	7 (2,3)	9 (3)	
Tipo de parto			
Vaginal Normal	160 (53,3)	177 (59)	$p = 0,159$
Vaginal con Forcep	15 (5)	10 (3,3)	
Cesárea Programada	63 (21)	69 (23)	
Cesárea No Program	62 (20,7)	44 (14,7)	
Riesgos en el parto:			
Con complicaciones	16 (5,3)	10 (3,3)	$p = 0,229$
Sin complicaciones	284 (94,7)	290 (96,7)	
Antecedentes patológicos			
Enf. maternas:			
Hipertiroidismo	3 (1)	2 (0,7)	$p = 0,362$
Hipotiroidismo	40 (13,3)	34 (11,3)	
Otras	12 (4)	23 (7,7)	
No referidas	245 (81,7)	241 (80,3)	
Antic.Tiroideos			
TPO(+) y TRab (+)	7 (2,3)	7 (2,3)	Ambos Iguales
TPO(-)	14 (4,7)	3 (1,7)	$p = 0,063$
No referidas	279 (93)	290 (96,7)	
Madre Medicada			
NaT4	40 (13,3)	34 (11,3)	$p = 0,315$
MMI	3 (1)	2 (0,7)	
Otras	5 (1,7)	6 (2)	
No referidas	252 (84)	258 (86)	

3. Análisis del grupo problema ($n = 300$).

Se dividió la población de 300 RN según los valores de TSH en dos categorías:

TSH = > de 10 y < 20 $\mu\text{U/ml}$ y en **TSH >20** $\mu\text{U/ml}$.

- Relación de TSH y T_4 en grupo problema.

El algoritmo programado en el screening preveía determinaciones de T_4 únicamente en los RN con TSH = > de 10 $\mu\text{U/ml}$, por lo tanto la población a estudiar está limitada a los niños del grupo problema. Dentro de los 300 niños de este grupo en 226 niños las determinaciones de T_4 se obtuvieron en la primera muestra, mientras que en los 74 restantes se requirió un nuevo control de TSH debido al escaso material en la primera extracción. De los 226 niños un grupo de 212 (71%) no se recitaron por tener valores de $T_4 > 10$ ug/dl ; mientras que en 14 se obtuvo una segunda muestra. El grupo de 88 (29%) convocados a una segunda muestra se constituyó por 14 RN con T_4 menores a 10 ug/dl y 74 RN por falta de determinación de T_4 . La conducta de usar un segundo marcador en la primera muestra redujo el número de 300 a 88 RN derivados para la muestra de confirmación lo que significó una caída del porcentaje de 4,38% a 1,28%. En los 14 RN de riesgo por $T_4 < 10$ ug/dl la media fue de $T_4 = 6,10$ (DE $\pm 2,08$) ug/dl , y en los 212 RN con $T_4 > 10$ ug/dl la media fue de 13,92 (DE $\pm 2,26$) ug/dl ($p = 0,000$ bilateral). (Tabla 8)

Tabla 8: Tabla de contingencia TSH / T_4

TSH $\mu\text{U/ml}$		T ₄ ug/dl	
		T ₄ < 10	T ₄ > 10
Menor de 20	<i>n</i> 205 (91,8%)	7 (3,41%)	198 (96,58%)
Mayor de 20	21 (9,2%)	7 (33,33%)	14 (66,66%)
Total	226	14 (6,19%)	212 (93,80%)

Para observar el comportamiento de TSH con respecto a T_4 se tomó el grupo que tenían ambas determinaciones ($n=226$) y se las analizó por separado según un corte interno para TSH= 20 $\mu\text{U/ml}$ y $T_4 =10$ ug/dl . Se pretendió ver si a TSH mayores le correspondían T_4 menores de 10, clasificados de esta manera se observó que en el grupo de TSH < 20 $\mu\text{U/ml}$ el 96,58 % tuvieron $T_4 >10$ ug/dl ; mientras que en el grupo de TSH > 20 $\mu\text{U/ml}$ el 66,66 % tuvieron $T_4 >10$ ug/dl ; ello permitió observar que la diferencia entre ambos fue del 29,82 %. Para comprobar la relación entre TSH y T_4 se hicieron pruebas estadísticas de asociación (H0)

entre las variables y se observó una $p < 0,000$ en el estadístico, tanto en pruebas unilaterales como bilaterales, ello nos permitió concluir que existía relación estadística entre la TSH y T_4 , ambas categorizadas en dos grupos. (Anexo 7) Para definir el grado de relación que se había establecido entre TSH y T_4 se calculó el coeficiente de correlación lineal (R), mediante el cual se demostró que dicha relación era de un 40 % en sentido inverso entre los valores de TSH y T_4 , a mayor TSH menor T_4 [R = -0.40].

- Relación de TSH con variables del niño y la madre en grupo problema.

Para valorar si alguna variable estaba asociada a valores más elevados de TSH dentro del grupo problema se establecieron dos grupos de TSH $>$ y $<$ 20 μ U/ml y en ellos se analizaron los antecedentes situaciones perinatales y de patologías maternas. (Tabla 9)

Tabla 9: Descriptivo de las variables en el grupo problema.

GRUPO PROBLEMA <i>n</i> = 300	TSH <20 μU/ml 274 (91,3 %)	TSH >20 μU/ml 26 (8,7%)	Chi cuadrado de Pearson
Variables	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	
Población	274 (100)	26 (100)	
RN internado	62 (22,6)	13 (50)	<i>p</i> = 0,04
RN no internado	212 (77,4)	13 (50)	
Antecedentes obstétricos maternos			
Primípara	157 (57,3)	9 (34,6)	<i>p</i> = 0,51
Múltipara	117 (42,7)	17 (65,4)	
Parto actual			
Normal	164 (60)	11 (42,3)	<i>p</i> = 0,64
Cesárea	110 (40)	15 (57,7)	
Antecedentes patológicos maternos			
Medicación tiroidea			
Sí	37(13,5)	8 (33,4)	<i>p</i> = 0,12
No	237 (86,5)	18 (69,6)	

La relación entre ambos que arrojó los siguientes resultados:

- Dentro de las variables del RN fue estadísticamente significativa únicamente la situación si el niño estuvo internado o no. Frente a esta variable significativa se valoró el tiempo de internación y no se encontró significancia ($p= 0,137$). (Anexo 8)

- Dentro de las variables maternas hubo un menor grado de significancia si la madre fue primípara o múltipara, si el parto fue natural o cesárea y si estaba medicada o no.

Nuevamente se aplicó el análisis de Regresión Logística para confirmar los cruces significativos con TSH en el grupo problema y poder determinar en que grado los factores de riesgo contribuyeron para que un RN obtenga valores de TSH > 20. (Anexo 9)

Los factores significativos fueron:

- Que el RN esté internado, la probabilidad es 3,4 veces mayor que si el bebé no está internado. A un nivel de significación del 5 %.
- Que la madre esté medicada por enfermedad tiroidea, la probabilidad de que el niño tenga una TSH > 20 es 4 veces mayor que si la madre no está medicada. A un nivel de significación del 10%.
- Que el parto sea por cesárea, la probabilidad es 2 veces mayor que para el parto normal. A un nivel de significación del 10%.
- Que la madre sea múltipara, la probabilidad es 2,2 veces mayor que si es primípara. A un nivel de significación del 10%.

4. Análisis del grupo de niños enfermos (Hipotiroidismo Congénito).

Del total de 300 niños del grupo problemas en su confirmación diagnóstica solo 6 (2%) resultaron ser hipotiroideos congénitos (HC). Lo que correspondió al 0,07% sobre un total de 7.826 RN generando una incidencia de 1:1.304. Todos fueron detectados antes de los 8 días de vida e iniciaron la terapia con Levo-tiroxina (NaT4) antes de los 20 días de vida.

La media (rango) de la obtención de la muestra al screening fue 4,65 (3-8) días y para el inicio de la terapia de 13,35 (7-20) días. En la primera determinación todos los RN tuvieron TSH > 25 μ U/ml y solo un RN tuvo T₄ mayor de 10 ug/dl, este RN por pertenecer al grupo de TSH mayores a 20 μ U/ml se repitió el laboratorio y en esta segunda determinación la TSH fue aún más elevada y su T₄ cayó a un valor menor a 10 ug/dl lo que definió su estado de “sospechoso para HC”. (Tabla 16, niño N° 4)

Todos lograron un puntaje mayor a 7 puntos a los 5 minutos del nacimiento evaluado por el test de APGAR. El sexo fue igual entre femeninos y masculinos (3 y 3). Ninguno tuvo bajo peso ni fue prematuro, un niño tuvo una edad gestacional de 41 semanas y en otro su edad gestacional fue menor a 36 semanas. Los antecedentes maternos, neonatales y las características clínicas y bioquímicas de los HC se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Descriptivo de antecedentes del RN del grupo enfermo

RN	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
Año de detección	2 002	2 002	2 003	2 007	2 007	2 007
1er muestra						
TSH (μ U/ml)	51,25	110,2	74	27,03	200	32,75
T ₄ (ug/dl)	9	9,3	7,9	11,9	1,7	6,9
Edad al screening	5	4	8	8	4	3
Muestra de confirmación						
TSH (μ U/ml)	51	47,17	93,97	53,57		92,3
T ₄ (ug/dl)	9	6,1	1	7,7		5,4
Edad al chequeo	8	13	19	10		12
Edad que inicia terapia						
Días	20	13	19	20	7	13
Variables						
EdadGestacional(sem)	41	35	37	37	38	38
Sexo	M	M	F	F	F	M
Tipo de parto	Forcep	Natural	C. Prog	C. Prog	Natural	C. No Prog
Peso (gramos)	4.220	2.550	2.670	3.060	3.190	3530
Enf. Tiroidea materna		Si	Si		Si	
Antic tiroideos maternos		TPO(+)			TPO(+) TRab (+)	
Motivo de Internación		Distress resp	Distress resp			Hiperbilirrub.
Estado glandular					Atiroiosis	

5. Línea de corte

Como toda prueba el método de screening espera lograr la exactitud diagnóstica, generalmente expresada como sensibilidad y especificidad. Una prueba dicotómica es aquella que logra resultados positivos o negativos, donde la sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea positivo, lo cual constituye la

fracción de verdaderos positivos (FVP), y la especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real es negativo, lo cual es representado por uno menos la fracción de falsos positivos (1-FFP).

Con este criterio de estudio nuestra población quedó configurada de la siguiente forma:

- Sensibilidad: Fracción de verdaderos positivos $(FVP) = VP / (VP + FN)$
 $(FVP) = 6 / (6 + 0) = 1$
- Especificidad: 1 - Fracción de falsos positivos $(FFP) = 1 - FP / (VN + FP)$
 $= 1 - (294 / (6.546 + 294))$
 $= 1 - 0,04298$
 $= 0,9570$

Además de la sensibilidad y de la especificidad, resultaron importantes como herramientas para analizar el procedimiento diagnóstico los siguientes valores:

- Valor predictivo negativo: $VPN = VN / (VN + FN)$
 $VPN = 6.546 / (6.546 + 0) = 1$
- Valor predictivo positivo: $VPP = VP / (VP + FP)$
 $VPP = 6 / (6 + 294) = 0,02$

En el análisis de los valores obtenidos por el screening con TSH sérica no hubo ningún valor para el evento falso negativo, confirmando que la metodología utilizada para detectar hipotiroidismo en RN no tiene problemas de identificación, o sea no falla en detectar a los pacientes enfermos. Sin embargo, al observar un número alto en la categoría de falsos positivos ($n = 294$) obliga a investigar como mejorar la precisión de la prueba. (Tabla 11)

Tabla 11: Resultado de la prueba en la población total y su estado respecto a la enfermedad.

TSH	Verdadero Diagnóstico	
	Enfermos	Sanos
Positiva	6 (VP)	294 (FP)
Negativa	0(FN)	6546 (VN)

VN: Verdadero Diagnóstico. VP: Verdaderos Positivos
 FP: Falsos Positivos. FN: Falsos Negativos

Para reducir la población de falsos positivos se intentó determinar un conjunto de niveles de decisión o valores de corte que permitieran una clasificación dicotómica (superiores e inferiores al valor elegido); para ello se utilizó los valores obtenidos en la prueba de screening y se realizó un análisis a través de las Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) preñiendo lograr el punto óptimo de corte. Se aplicó las Curvas ROC a la población total de RN = 6.846, y luego al grupo seleccionados (control y problema) de 600 RN.

Primeramente se observó la distribución de TSH en la población bajo el supuesto de normalidad, para ello se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov la que concluyó que “la variable TSH no es normal”. (Anexo 10). Esta condición de la distribución de la TSH obligó a elegir una prueba no paramétrica, la más simple conocida es la distribución empírica construida a partir de los datos. Para calcular la curva ROC se representó todos los pares sensibilidad y 1- especificidad (FFP y FVP) para todos los posibles valores de corte a considerar en TSH. Se confeccionó la curva ROC representando gráficamente esta relación, para ello se colocó cada posible valor de corte de la FFP (1 – especificidad) en el eje x de coordenadas; y la FVP (sensibilidad) en el eje y de coordenadas. Finalmente se obtuvo una curva creciente donde cada punto representa un par S/1-E. Cuanto más próxima es una curva ROC a la esquina superior izquierda (punto 1.00), más alta es la exactitud global de la prueba, es decir mayor capacidad de discriminación. (Figura 7)

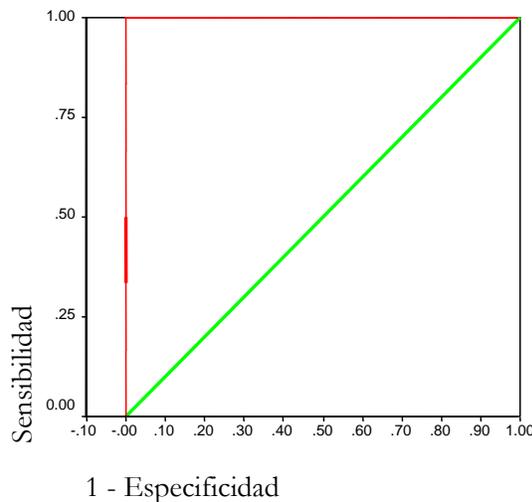


Figura 7: Curva ROC para TSH de la población total en rojo.
Línea de referencia que expresa la nula capacidad de discriminación en verde.

Una vez obtenido el gráfico de la Curva ROC la parte que queda bajo el gráfico es el indicado como área bajo la curva (ABC ROC). El ABC ROC se considera una medida de bondad en la evaluación de las pruebas diagnósticas y se expresa como un índice numérico que representa toda la curva y puede variar entre 0,5 y 1. El ABC ROC = 1 (previsión perfecta) significa alta capacidad para separar sanos de enfermos; y la mínima a un valor de 0,50 (previsión de azar) indicando poca capacidad de separar sanos de enfermos. El ABC ROC de TSH en nuestra población total fue de 1,000 ($p < .000$) con un intervalo de confianza al 95% de 1,000 - 1,000; indicando que la exactitud de la prueba es del 100%. (Anexo 11)

El candidato como nuevo valor de corte se estipuló de la siguiente forma: a) para el valor de corte mínimo al valor de contraste observado mínimo menos 1, y b) para el valor de corte máximo al valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos. Se aplicó esta condición a nuestra población luego de lo cual se obtuvo para el valor mínimo $30,6300 - 1 = 29,6300$; y para el valor máximo $32,6850 + 1 = 33,6850$. (Tabla 12)

Tabla 12: Sensibilidad y especificidad para cada punto de corte TSH en la población total.

VALOR DE CORTE Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
,5000	1,000	1,000
,5050	1,000	1,000
,5150	1,000	,999
,5250	1,000	,999
,5350	1,000	,999
,5450	1,000	,999
.....
30,4250	1,000	,001
30,6300	1,000	,000
31,6800	1,000	,000
32,6850	1,000	,000
33,2300	,833	,000
42,4800	,833	,000
52,4100	,667	,000
65,0400	,500	,000
93,3550	,333	,000
155,1000	,167	,000
201,0000	,000	,000

Nota: Debido a la extensión del descriptivo -1155 análisis- se presenta una fracción del mismo.

Por este análisis se pudo concluir que:

El punto de corte aproximadamente estaría entre los valores 29 y casi 34 de TSH.

Para verificar este enunciado y a los fines de obtener mayor precisión sobre la línea de corte se estudió la población de muestra $n = 600$. Esta determinación se fundamentó en que cuando no se conoce la población total una opción es utilizar la muestra. (Tabla 13)

Tabla 13: Resultado de la prueba en el grupo de muestra y su estado respecto a la enfermedad.

TSH	Verdadero diagnóstico (n niños)	
	Enfermo	Sano
Positiva	6 Verdadero Positivo (VP)	294 Falso Positivo (FP)
Negativa	0 Falso Negativo (FN)	300 Verdadero Negativo (VN)

Sensibilidad: Fracción de verdaderos positivos (FVP) $= VP / (VP + FN)$ (FVP) $= 6 / (6 + 0) = 1$

Especificidad: $1 - \text{Fracción de falsos positivos (FFP)} = 1 - FP / (VN + FP) = 1 - (294 / (300 + 294)) = 1 - 0,4949 = 0,5050$

Se observó que la variable no es normal y bajo este supuesto se realizó el análisis de la curva ROC aplicando el mismo procedimiento utilizado en el caso de la población total. (Figura 8)

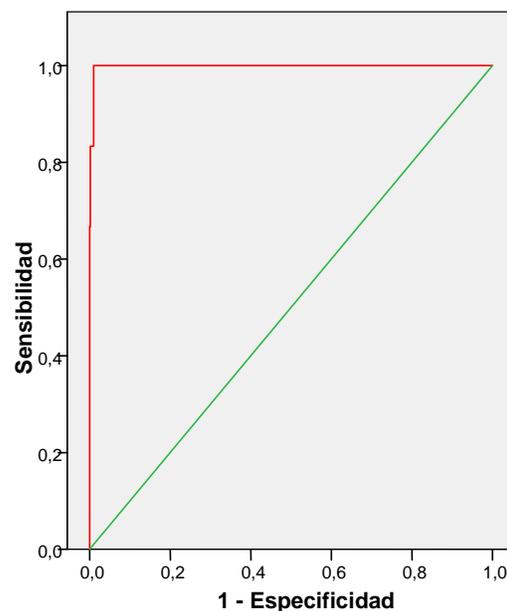


Figura 8: Curva ROC para TSH del grupo de muestra ($n=600$ RN) en rojo. Línea de referencia que expresa la nula capacidad de discriminación en verde.

El ABC ROC de TSH en el grupo seleccionado fue del 0,998 ($p < .000$) con un intervalo de confianza al 95% de 0,994- 1,002; lo que nos indicó que la exactitud de la prueba fue del 99,8%. (Anexo 12)

Se aplicó nuevamente la misma metodología donde el menor valor de corte es el valor mínimo menos 1, y el mayor valor de corte es el valor máximo más 1 y se obtuvo como valor mínimo de corte $25,9850 - 1 = 24,99$; y como valor máximo de corte $25,9850 + 1 = 26,99$. (Tabla 14)

Tabla 14: Sensibilidad y especificidad para cada punto de corte TSH en el grupo seleccionado.

VALOR DE CORTE Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,4300	1,000	1,000
,5750	1,000	,998
,6250	1,000	,997
,6800	1,000	,995
,7400	1,000	,993
,8250	1,000	,992
.....
24,7450	1,000	,012
25,9850	1,000	,010
28,4400	,833	,010
30,0900	,833	,008
30,4250	,833	,007
30,6300	,833	,005
31,6800	,833	,003
32,6850	,833	,002
33,2300	,667	,002
42,4800	,667	,000
62,6250	,500	,000
92,1000	,333	,000
155,1000	,167	,000
201,0000	,000	,000

Nota: Debido a la extensión del descriptivo -503 análisis- se presenta una fracción del mismo.

Se pudo concluir que:

- **El punto de corte estaría aproximadamente entre los valores 25 y 27 de TSH.**

Del estudio estadístico al que fue sometida la población total y la muestra se puede concluir que **la línea de corte óptima es de TSH= 25** que fue el menor valor obtenido con la

metodología aplicada. Esta nueva línea de corte reduce el grupo de 300 a 12 RN a recitar para confirma el diagnóstico, optimizando así el programa de screening. (Figura 9)

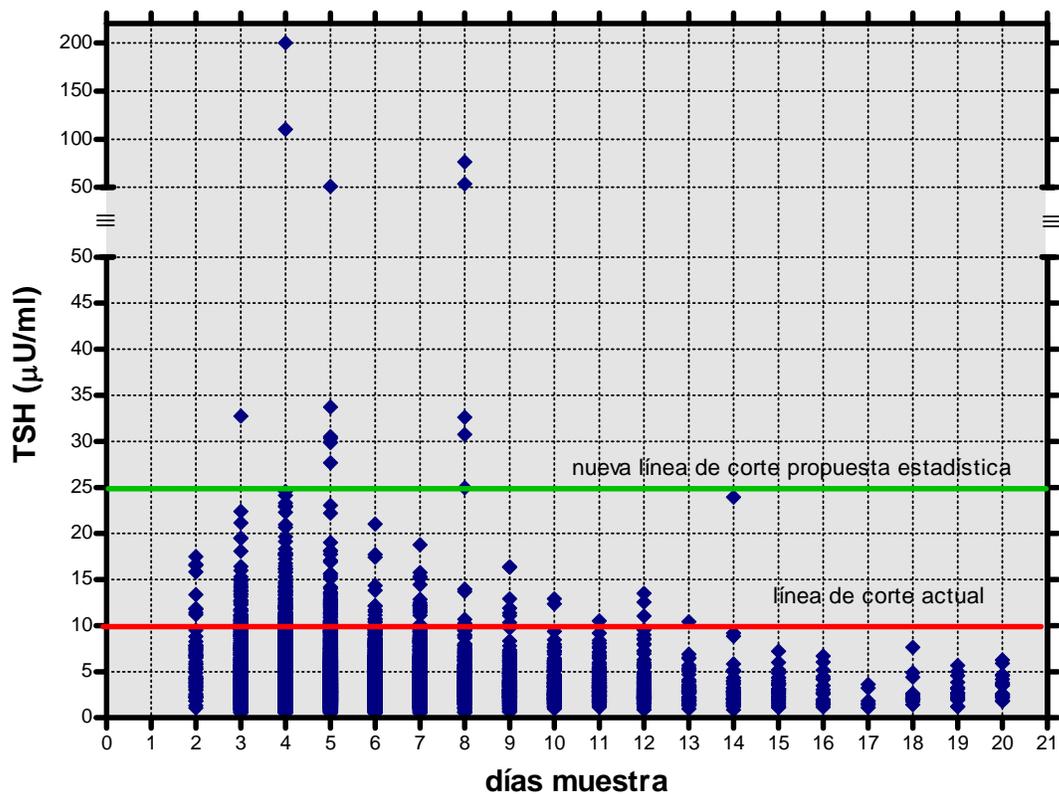


Figura 9: Distribución poblacional. Corte actual TSH = 10 µU/ml en rojo. Propuesta de corte TSH = 25 µU/ml en verde.

6. Intervalos de referencia para TSH según edad del niño.

El diagnóstico de HC en la mayoría de los casos puede realizarse por el marcado incremento en el RN de TSH, sin embargo en algunos casos las mencionadas elevaciones no son tan francas y la precisión diagnóstica es difícil, incrementada por el comportamiento cambiante de la función tiroidea después del nacimiento. Con el interés de aportar elementos de ayuda en estas situaciones se estableció los rangos o intervalos de referencia para TSH según los días de obtención de la muestra. Del total de 6.846 RN se excluyeron los 6 HC, y 99 muestras

obtenidas entre los días 14 y 20, debido al escaso número de determinaciones, resultando 6.741 RN sanos la población en estudio.

Para poder obtener rangos de referencia se utilizaron dos metodologías estadísticas:

- Primera: como la TSH es una variable numérica sin distribución normal, y para poder calcular los intervalos debe cumplir con la condición de tener distribución normal, se los transformó en normales calculando el logaritmo natural (ln) para cada valor de TSH. Con esta variable transformada $-\ln(\text{TSH})$ se calculó para cada día de muestra los intervalos de confianza al 95% los que fueron utilizados como rangos de referencia para TSH según la edad del RN (Anexo 13). Los resultados finales de los intervalos de confianza de la variable transformada $-\ln(\text{TSH})$ se convirtieron luego nuevamente a la variable original TSH $\mu\text{U/ml}$ mediante la transformación matemática (operación de antilogaritmo) de los límites inferior y superior, para obtener los intervalos de confianza en valores reales de TSH. (Tabla 15) (Figura 12)

Tabla 15: Límites de confianza inferior y superior para TSH sérica.

Días	TSH $\mu\text{U/ml}$ Límite inferior de confianza (95 %)	TSH $\mu\text{U/ml}$ Límite superior de confianza (95 %)
2	4,46	6,32
3	3,81	4,24
4	3,78	4,03
5	3,50	3,74
6	3,26	3,48
7	3,34	3,58
8	3,31	3,69
9	2,98	3,48
10	3,08	3,61
11	3,22	3,82
12	2,93	3,77
13	2,52	3,30
14	2,27	3,20

- Segunda: para calcular los rangos de referencia con media y desviación estándar (DE) se suma y resta a la media la DE. En nuestro caso se tomó la media de la misma variable logarítmica - \ln (TSH) - y se sumó una vez la desviación estándar (DE) se obtuvo así el intervalo (Media \pm 1 DS), que como la variable era normal, abarcó por regla empírica aproximadamente el 68 % del total de las observaciones, y tomando \pm 2 desvío estándar de las medias de \ln (TSH) se abarcó aproximadamente el 95 % del total de observaciones. Sobre los DE de la variable logarítmica de TSH - \ln (TSH)- se realizó nuevamente la transformación matemática, procedimiento antilogaritmo, y se logró los rangos de referencia para TSH en valores reales (μ U/ml) \pm 1 y 2 DE, la media por ser una valoración geométrica no permite hacer la conversión antilogarítmica. (Tabla 16) (Figura 10)

Tabla 16: Descriptivo de rangos de referencia para TSH sérica \pm 1 y 2 DE

<i>n</i>	DIAS	Media	Desv. típ.	Media	Media	Media	Media
		<i>ln</i> (TSH)	<i>ln</i> (TSH)	- 2 DS	- 1 DS	+ 1 DS	+ 2 DS
				TSH	TSH	TSH	TSH
				μ U/ml	μ U/ml	μ U/ml	μ U/ml
56	2	1,6694	0,6510	1,44	2,77	10,18	19,52
656	3	1,3950	0,6977	1,00	2,01	8,11	16,29
1668	4	1,3625	0,6640	1,04	2,01	7,59	14,74
1340	5	1,2855	0,6289	1,03	1,93	6,78	12,72
1066	6	1,2148	0,5522	1,12	1,94	5,85	10,17
922	7	1,2400	0,5334	1,19	2,03	5,89	10,04
381	8	1,2514	0,5403	1,19	2,04	6,00	10,30
205	9	1,1690	0,5700	1,03	1,82	5,69	10,06
154	10	1,2050	0,4960	1,24	2,03	5,48	9,00
113	11	1,2547	0,4651	1,38	2,20	5,58	8,89
81	12	1,2012	0,5695	1,06	1,88	5,87	10,38
52	13	1,0579	0,4854	1,09	1,77	4,68	7,60
48	14	0,9920	0,5929	0,82	1,49	4,88	8,83

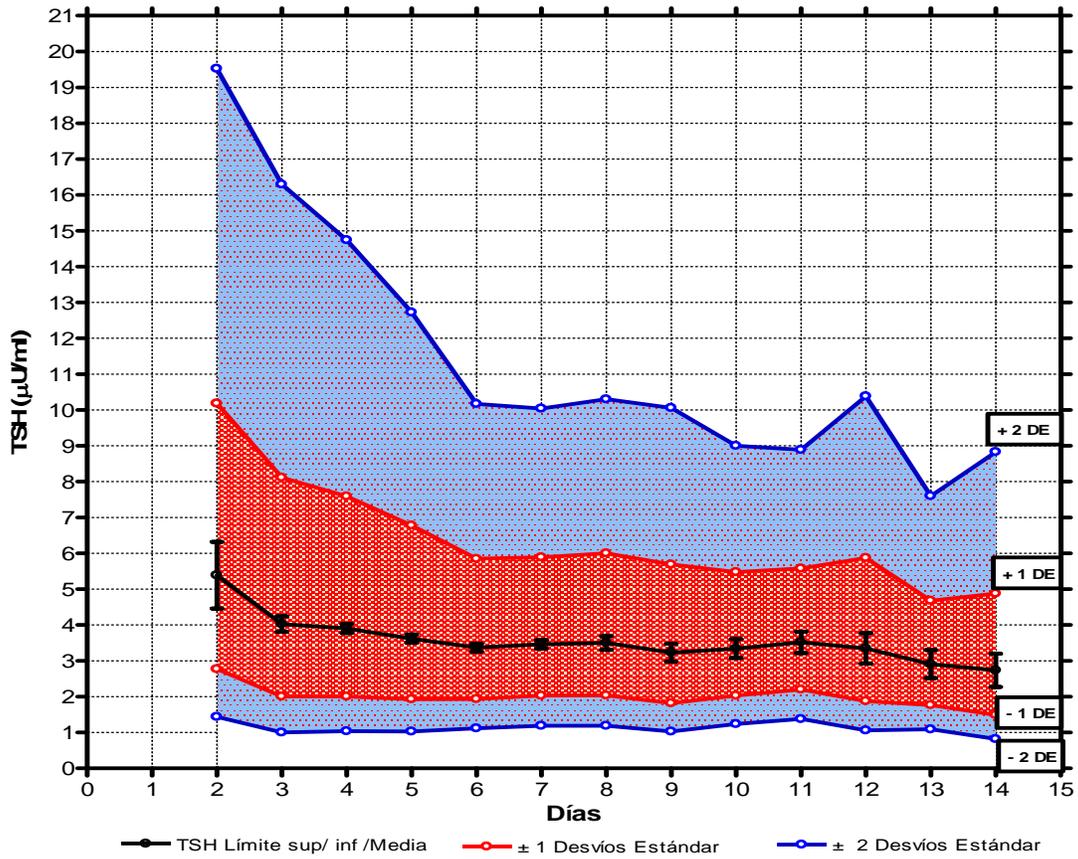


Figura 10: Límites superior e inferior de confianza para TSH sérica según días de vida del RN en negro. Rangos de referencia para TSH sérica en ± 1 DE en rojo. Rangos de referencia para TSH sérica en ± 2 DE en azul.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los objetivos propuestos al iniciar esta investigación serán los hilos conductores que servirán de guía al investigador en la discusión.

Evaluación de la eficacia diagnóstica del método empleado.

- Cobertura de nuestro programa de screening.

La mayoría de los niños con HC son asintomáticos y normales al nacer lo que hace imposible su reconocimiento a través de la clínica, por lo cual es esencial buscar otro recurso para su detección precoz ya que ello implica prevenir el retardo mental y la morbilidad física derivada de un diagnóstico tardío. Surge entonces el screening neonatal que bajo condiciones de un programa apropiado resulta ser una herramienta de indiscutible efectividad. Dicho programa debe ser capaz de cubrir con certeza la población total de RN y establecer un alerta sobre los errores propios de la coordinación tales como una recolección deficitaria, muestras insuficientes, mala interpretación de los resultados y problemas en el llamado para la confirmación.

La literatura refiere que para considerar un buen programa de screening su cobertura debe superar el 95% de la población pesquisada (12). En nuestro registro encontramos un total de 7.869 de RN, de los cuales quedaron vivos 7.826 RN al mes de vida, de ellos en uno (0,01%) la información se obtuvo por terceros ya que no pudo ser localizado, este análisis permite decir que el programa obtuvo una cobertura del 99,99%. Al igual que nosotros otros centros informan coberturas similares cumpliendo así con la premisa de superar el 95%; entre otros, encontramos España con 99,9%, Escocia con 99,5 %, Australia con 99%, y California con 98,6% (52, 65, 87, 88).

Las cifras de RN encontradas en la literatura están relacionadas con el período de tiempo que se informa -meses o años- y del grado de cobertura poblacional que en esa época se alcanza, así vemos en las primeras publicaciones de los años 70 se informan poblaciones totales de 1.805 neonatos, en las décadas del 80-90 encontramos cifras ya mayores como 37.928, 87.444 y otras; para llegar a informes más recientes después del año 2000 donde los informes se basan sobre registros epidemiológicos mayores a 1.000.000 de determinaciones (42, 51, 53, 89, 90). Si bien nuestro screening no alcanza cifras poblacionales de tanta magnitud numérica el hecho de haber logrado una alta cobertura sobre la población total de RN le confiere relevancia a los resultados obtenidos en los estudios ya que se han trabajado los objetivos

sobre datos confiables que sumados a técnicas estadísticas apropiadas otorgan excelencia a las conclusiones.

En resumen, nuestro programa de screening no modificó su sistematización desde su inicio, no “perdió” ningún diagnóstico de HC y obtuvo una cobertura que autoriza considerarse del 100% situaciones que permiten definirlo como exitoso y confiable en su metodología para detectar HC. Con ello se cumple con uno de los objetivos específicos iniciales de este estudio que proponía evaluar la seguridad de TSH sérica como método de diagnóstico para HC.

- Incidencia de HC en nuestra población.

Del total de RN vivos ($n=7.826$) se detectaron 6 HC mediante el screening de TSH llevado a cabo en nuestra institución este número permitió estimar una incidencia de 1:1.304. Es una incidencia alta comparada con la mayoría de la literatura, sin embargo informes similares surgen de programas que usan TSH como marcador con una alta cobertura poblacional. En una reciente publicación del programa de screening multicéntrico llevado a cabo en Macedonia alcanzando una cobertura máxima del 97,89%, entre los años 2005-2007, informan una incidencia de 1:2.804 (30). En Italia el Registro Nacional de HC (programa del Ministerio de Salud) refiere una incidencia de 1:2.400 para el período del 1995- 2005 de HC definitivos, no toman en cuenta en esta cifra los HC transitorios (91). Recientemente, año 2009, un informe del screening aplicado en el norte de Italia refiere que usando una línea de corte baja para TSH les permite detectar denominados los ellos como “insospechados hipotiroideos” originados por defectos funcionales y por lo tanto su incidencia es mayor 1:1.446 (92). En el año 2003 Grecia refiere para el HC una incidencia de 1:2.321, luego en una publicación del año 2007 vemos como aumenta a 1: 1.333 (64) (93). La Comunidad Europea publica en el año 2007 un relevamiento sobre el estado del screening neonatal del año 2004 sobre 47 estados europeos, en él informan que solo 2 estados no tenían un programa de screening para HC, que la incidencia variaba entre 1:1.300 a 1:13.000, y que la línea de corte para TSH tenía un rango entre 5 - 25 entre los países informantes (93). Otro trabajo interesante es el informe provisto por el Instituto de Seguridad Social de México donde sobre un total de 2.777.292 RN se obtuvo una incidencia de 1:2.313, en él se destaca que por el método de spot entre los años 1997-2000 su porcentaje de cobertura fue de 80%, y que a partir de entonces alcanzan una cobertura del 93,3% pero con muestras de sangre de cordón umbilical (94). En nuestro país, un informe parcial de la ciudad de Buenos Aires, entre los

años 1994-2003 sobre un total de 447.802 la incidencia es de de 1:1.881, y entre 2003-2007(4 años) sobre un total de 215.409 muestras la incidencia es de de 1:2.341; mientras que el informe del registro de la provincia de Buenos Aires entre los años 1995-2004 refiere un incidencia de 1:2.425 sobre un total de 1.377.455 determinaciones con una cobertura del 56,8% sobre el total de RN (31, 95).

Los programas referidos usan como marcador TSH en sangre entera mientras que nosotros usamos TSH en suero por lo que las comparaciones pueden ser discutibles, sin embargo una alternativa de discusión interesante podría ser el observar el comportamiento de otro programa llevado a cabo en la misma ciudad ya que se han referido distinta incidencia según etnias y zonas geográficas (90, 92, 93, 94). Para ello se consultó el Programa de Pesquisa Neonatal de la provincia de Córdoba, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación en la República Argentina, cuya metodología consiste en obtener muestras de sangre entera (técnicas de spot) en diversos centros asistenciales que luego son enviadas al laboratorio de Endocrinología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba⁸, allí son procesadas en ensayos de última generación utilizando una línea de corte de TSH= 13 mU/l. En dicho registro se pudo observar, entre octubre de 1996 y octubre de 2009, una incidencia para HC de 1:2.214 sobre un total de 221.450 muestras; esta referencia permite observar la tendencia de HC en una zona geográfica de Argentina donde probablemente nuestra incidencia sea mayor porque el número de muestras procesadas es menor y porque dos niños en nuestro screening tuvieron valores (32 y 27 mU/ml) que al considerar la conversión a sangre entera están muy cerca de la línea de corte de TSH=13 mU/l usado por el programa mencionado.

Hablamos de factores demográficos como modificadores de incidencia pero también lo es el tipo de marcador ya que el uso de TSH puede dejar algunos casos de hipotiroidismo terciarios sin diagnosticar mientras que T₄ puede perder algunos los niños que tienen valores normales al screening y luego descienden como es el caso de tiroides ectópica por ejemplo. Otra situación a tener en cuenta es el tipo de ensayo bioquímico que se utiliza dado que los de última generación con marcadores inmunológicos, similares al nuestro, demuestran mayor

⁸ Ministerio de Salud de la Nación. Programa Materno Infantil. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Pesquisa neonatal. <http://www.msal.gov.ar/btm/Site/promin/UCMISALUD/index.htm> Registro de la Provincia de Córdoba. Informes en la institución, no publicados.

sensibilidad. Para comparar dos programas deben contar con todas las variables en estudio, situación muy difícil ya que la mayoría de las publicaciones se proponen distintas investigaciones y por ende no reúnen todas las condiciones óptimas para establecer una comparación. Con respecto al uso T_4 como primer marcador un programa llevado a cabo en Holanda encuentra una incidencia de 1:1.800; lo interesante de esta publicación es el comentario que hacen los autores sobre la incidencia de HC en Holanda como “*una de las más altas del mundo*” agregando que no hay razón para asumir que la población tenga más riesgo que otros países aludiendo que el alto número de pacientes HC se debe a la probabilidad de detectarlos por un método eficiente (36). Por otro lado en el año 2007 se ha reportado un incremento del 73% en la incidencia de HC en la población del estado de New York (EEUU) entre los años 1978 y 2005 a pesar de no haber cambiado la estrategia del screening, por lo que han evaluado todas las razones posibles para este incremento sin poder identificar una causa definida por lo que sugieren como una posible explicación la detección de HC transitorios (90).

De este análisis se puede decir que nuestra incidencia de HC es similar a las referidas por programas que usan tanto TSH como T_4 como marcadores con líneas de corte bajas, y con aquellos que logran una amplia cobertura poblacional.

TSH sérica como un método confiable para el screening.

Es indiscutible el valor de TSH como marcador en el screening para HC demostrado desde su inicio y a lo largo de 35 años (1974–2009) por lo que su uso como marcador bioquímico en nuestro programa de screening no es exclusivo, sin embargo nuestras determinaciones procesadas en suero y con un ensayo de última generación es a nuestro conocimiento una experiencia novel. Nuestra decisión de utilizar TSH sérica estuvo acorde con los lineamientos generales publicados sobre las condiciones que deben cumplir el test de screening en Pediatría donde se señala: “*El screening debe tener simplicidad, conveniencia, confort físico y psicológico en instancias de los testeantes, padres y niños*” (4). Estas consignas se cumplen en nuestro programa ya que el laboratorio de Endocrinología está ubicado dentro del mismo hospital, cuenta con el equipamiento necesario, bioquímicos especialistas en Endocrinología, el ensayo utilizado es de última generación y se procesa diariamente todas las muestras para TSH sérica. Otra hubiese sido la situación si la elección recayera en el uso de muestras por spot ya que en ese caso estábamos obligados a derivar todas las determinaciones a otra institución, con la consecuente demora y dificultades propias generadas por el transporte y retorno de la información,

razones que pondrían en riesgo la máxima efectividad en el programa (18, 19). Con respecto al éxito de utilizar una metodología especial no somos pioneros; Boemer y col demuestran su experiencia de un inmunoensayo desarrollado en su institución para TSH, que aplicado en el screening de Bélgica sobre una población de 16.459 RN fue exitoso en detectar HC con un 0,5% de falsos positivos (84).

Evaluar la técnica elegida era otro objetivo propuesto en este trabajo y luego de lo expuesto podemos con seguridad decir que en los centros donde las determinaciones de laboratorio están contempladas dentro de la práctica diaria su uso es una buena estrategia para el screening neonatal.

- Valores de TSH sérica como nuestro primer marcador bioquímico del screening y de T_4 como segundo marcador.

La elección del valor de corte para TSH sérica no fue una elección fácil ya que si bien usamos un ensayo de última generación los valores mencionados para screening en ellos son de muestras de sangre entera disecada en papel de filtro lo que no nos permite utilizarlos como referentes. En los inicios del screening se usaban determinaciones séricas de TSH pero los ensayos no son los que se usan actualmente; uno de los primeros informantes al respecto es Delange y col en el año 1977 quienes observaron en un grupo piloto el comportamiento de TSH sérica por RIA en muestras obtenidas de cordón y al 5to día de vida luego de lo cual definen su umbral para TSH sérica en $12 \mu\text{U/ml}$ atendiendo que el 99,4% de sanos estaban debajo de esa línea, concluye que la TSH sérica sobre el 5to día es una técnica apropiada para detectar hipotiroidismo en el RN y sugieren un valor $\text{TSH} = 20 \mu\text{U/ml}$ para futuras evaluaciones debido al número de falsos positivos (42). Lo atrayente de este trabajo es la visionaria propuesta de agregar las determinaciones de TSH al screening de fenilcetonuria en papel de filtro aludiendo que ésta sería una práctica interesante, esta última reflexión fue un heraldo a la práctica hoy mundialmente difundida con la técnica de Guthier.

Después de la propuesta de Delage muchos programas informan el uso de técnicas en papel de filtro para determinaciones en el screening. En Londres, sobre una población de 87.444 RN se encuentra una incidencia de 1:3.363, con determinaciones al séptimo día de vida y una línea de corte para $\text{TSH} = 25 \text{ mU/l}$ (RIA), la dificultad encontrada fue el diagnóstico tardío en dos casos, por lo que las determinaciones de TSH ligadas al screening de fenilcetonuria son factibles con especial atención en el programa por la posible demora en el diagnóstico (51).

Otra dificultad es la evolución que han tenido los ensayos bioquímicos para medir TSH lo que ofrece otro reto a la hora de determinar el valor de corte para un screening. En un intento de

homologar conductas sobre los valores obtenidos en papel de filtro de distintos ensayos Jones JH, Mackenzie J y col programan su conducta según los resultados acorde al ensayo usado entre los años 1979–2003. En ese tiempo se utilizaron varios ensayos para las determinaciones por spot de TSH expresados en miliunidades por litro (mU/l) y clasificados para el screening en normales /dudosos /altos /. Los ensayos y sus valores son los siguientes: Corning **RIA** (1979-1982)= $<25/25-49/>50$; Radio- inmunoensayo **RIA** (1982-1989)= $<15/15-39/>40$; Inmunorradiométrico **ISD IRMA** (1989-2002)= $<10/10-39/>40$; Inmunoensayo por fluorescencia **DELFLIA** (a partir del 2002)= $<8 /8-24 />25$ (52).

Una vez homologado los ensayos un nuevo problema surge cuando los valores se refieren a determinaciones en suero o en sangre entera disecada obtenida en papel de filtro, en un intento de homologar estas diferencias la literatura aporta criterios a tener en cuenta. Para ensayos de TSH y T_4 por RIA en un trabajo de correlación entre muestras de papel de filtro y séricas publicado en el año 1980, se refiere como de alta sensibilidad un corte para TSH sérica = 10 mU/l y para T_4 = 10 μ g/l (33). Hiroaki Inomata y col en el año 1999 quien utiliza sangre entera en papel de filtro expresan “...en el caso en que TSH sea mayor que 10 μ U/ml una nueva muestra de sangre debe ser recogida”, además agrega “... para el caso de un indicador sérico un valor de indicador en sangre entera debe ser multiplicado por 1.6” (28). En una publicación del llevada a cabo en nuestro país en el año 1997 la Dra Iorkansky menciona al hablar sobre valor de corte que “...si las unidades están expresadas TSH= 20 μ U/ml sérica para sangre total el valor puede ser 10 ya que los cálculos programados en los distintos equipos de laboratorio asumen un hematocrito de 50% en los recién nacidos”(2). La Academia Americana de Pediatría (AAP) textualmente expresa: “...algunos laboratorios informan los resultados de screening por unidades de sangre, un valor que es aproximadamente la mitad de la concentración en suero” (5). En una muy reciente publicación del año 2009 Korana y col mencionan “... los valores de TSH son aproximadamente el 40-50% de aquellos medidos en suero” cuando se los refiere con sangre entera disecada (96). Por lo expuesto consideraremos para nuestra referencia los valores séricos de TSH como un 50% de los valores expresados por técnicas de spot, por lo cual nuestro valor de TSH 10 μ U/ml equivaldría a TSH = 5 mU/l.

Cuando se utilizan líneas de corte bajas le confiere al programa seguridad para diagnosticar HC pero arrojan un alto porcentaje de recitación, por lo que en nuestro caso para reducir esta población de falsos positivos se utilizó la estrategia de procesar en la misma muestra a T_4 como segundo marcador en aquellos niños con TSH > 10 μ U/ml. Esa decisión originó otra polémica ya que debía definirse el valor de corte para T_4 . Las publicaciones referidas antes del año 2001 (inicio de nuestro screening) definían como presuntamente positivos valores T_4

=/ 8 ó 9 ng/dl o un valor equivalente al Pc 20 de las determinaciones del ensayo usado en el laboratorio donde se procesan las muestras lo que le confiere una sensibilidad del 99,8% pero con un alto costo debido al gran número de falsos positivos (35, 43, 50, 53). Luego de estas observaciones se tomó como valor de corte para $T_4 = 10$ ng/dl, y se empleó una estrategia escalonada donde en valores de $T_4 < 10$ ng/dl se obtendría una segunda muestra.

Las estrategias escalonadas son referidas en la literatura como exitosas ya sea usando ambas determinaciones (TSH y T_4) simultáneamente o bien selectivamente. Griffiths y col utilizan determinaciones simultáneas de TSH y T_4 , con el siguiente diseño: a) en TSH <20 uU/l con $T_4 >8$ ug/ml ninguna acción, b) en TSH= 20-29 uU/l con $T_4 >8$ ug/ml ninguna acción, c) si T_4 es <8 ug/ml se recita al paciente, d) cuando TSH es mayor de 30 y <40 uU/l se repite la muestra independientemente del valor de T_4 , e) si TSH es >40 uU/l se cita al paciente al hospital para control del especialista (49). Kempers y col refieren esta metodología de dos marcadores en un programa llevado a cabo en Holanda donde T_4 fue su primer marcador y TSH su segundo marcador, se aplicó sobre 430.764 muestras - años 2002 y 2004- encontrando una incidencia de 1:1.800; atribuyendo a la eficiencia metodológica su alta incidencia (36).

El comentario precedente fue en un estrategia escalonada con dos marcadores; pero, otra alternativa es el uso de dos marcadores en la misma muestra con valores de corte bajo. Esta metodología ha demostrado ser capaz de reducir los falsos positivos y de poseer mayor capacidad para detectar falsos negativos que si se usara una sola determinación. Así lo demuestra una publicación del año 2004 sobre el screening en el norte de Italia entre los años 1989 y 2001 donde comparan la efectividad del uso de ambas determinaciones -TSH y T_4 - en la misma muestra (spot) con la efectividad TSH sola y concluyen que hubiesen perdido 21 RN que fueron detectados por T_4 baja (34). No cabe dudas que esta situación sería la ideal pero no puede escaparse del análisis el costo significativo que origina el proponerla en un programa de screening que por definición debe abarcar el máximo de la población mundial.

Con la determinación de TSH solamente nuestra población de niños en riesgo por tener valores superiores al corte fue de 300 RN, sin embargo al realizar las determinaciones de T_4 esta población se redujo a 88 RN. **Esto demuestra que la estrategia selectiva de determinar T_4 en la misma muestra sérica en aquellos niños que superaron el valor de corte para TSH colabora con la identificación de niños con HC, a su vez es una técnica fácil de ejecutar y acorta los tiempos del confirmación con un costo efectivo en el programa.**

- Línea de corte actual y porcentaje de falsos positivos.

Si nos referimos al porcentaje originado por la determinación solamente de TSH no cabe dudas que nuestro porcentaje de niños para reconfirmación del 4,38% fue alto; sacando los 6 HC confirmados y considerando el grupo que queda luego de las determinaciones de T_4 el porcentaje se reduce a 1,20 %, este último sigue siendo elevado frente a los mencionados en la literatura para el grupo de falsos positivos por lo que merece una revisión. Büyükgebiz en el año 2006, sobre una población de Londres, menciona que usando como marcador TSH (técnica de spot) con línea de corte en 15 mU/l (método inmunofluorométrico) o en 20 mU/l (método RIA) la proporción de niños para una muestra de confirmación es igual al 0,05% (19). Muy similar al mencionado en el año 2008 por el screening en países menos desarrollados como Macedonia que refieren un 0,09% usando TSH con igual técnica haciendo el corte en 15 mU/l (método inmunofluorométrico DELFIA) (30).

Observando los trabajos donde con técnicas eficientes para la detección de HC obtienen bajo índice de falsos positivos independientemente de la industrialización, desarrollo social o etnias cabe preguntarse ¿a qué se debe nuestro alto porcentaje de falsos positivos?

A la luz de lo discutido hasta ahora la respuesta más apropiada es que el valor de corte para TSH es muy bajo; sin embargo, en los últimos años hay una tendencia de bajar estos valores a los fines de poder detectar los casos de HC transitorios aún a expensas del costo que signifique la recitación. En una presentación hecha en el año 2007 en la Reunión anual de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) un grupo de profesionales argentinos refieren que entre los años 1994-2003 con una línea de corte de TSH=15 mU/l (método inmunofluorométrico DELFIA) su índice de reconfirmación alcanza un 0,06%, pero entre los años 2003-2007 con una línea de corte más baja TSH=10 mU/l (método inmunofluorométrico DELFIA) es de 0,12% (31). En una publicación más reciente, año 2009, un grupo de investigadores del norte de Italia hacen la misma evaluación de dos estrategias con distintos valores de corte para técnicas de spot. Refieren que antes del año 1999 su corte es de TSH=20 mU/l, luego entre los años 1999-2002 usan un corte en TSH=12 μ U/l (método inmunofluorométrico DELFIA), mientras que entre los años 2003-2005 su valor de corte es de TSH=10 mU/l; con esta decisión su incidencia es de 1:1.466 con un índice de reconfirmación del 0,87% y al respecto refieren “...nosotros estimamos que la reducción del valor de corte de 20 a 10 produjo un aceptable incremento (+22%) en el número de test por neonato/año” (92). Es interesante para nuestro trabajo esta publicación ya que su línea de corte considerada “baja” de TSH= 10 mU/l para técnicas de spot correspondería a

determinaciones séricas TSH= 20 mU/l que es el doble de nuestra línea actual lo que de alguna manera refuerza la idea que nuestro valor actual es muy bajo.

La desventaja de los valores bajos de corte TSH < 20 mU/l es que son acompañados de altos porcentajes en los índices de confirmación, esta premisa se ve reflejada si observamos la ya mencionada recopilación publicada en el año 2004 sobre el screening neonatal en Europa en la cual se puede observar que los porcentajes en los índices de confirmación oscilan entre 0,04 y 8,0 con incidencias para HC que van desde 1:1.333 a 1. 13.886 (93). (Anexo 14).

En la práctica el uso del punto de corte para TSH es tan difícil que aún dentro del mismo programa y con igual técnica los informes reportan disidencias; ejemplo de ello queda al descubierto luego de una auditoría a 16 laboratorios que integran el programa de screening en el RN del Reino Unido. Dicho programa usa técnicas de spot y su algoritmo establece que TSH > 20 mU/l se considera positivo mientras que valores entre 10-20 se considera de riesgo y en ambos casos se repite el ensayo; pero a pesar de tener definida esta estrategia encuentran que se emplean entre los distintos centros valores de corte que oscilan entre 5, 6, 8 y 10 mU/l; y que además algunos remiten para una segunda determinación RN con valores entre 5 y 10 mU/l situación que les permitió detectar un HC por debajo de los valores de 10 mU/l (97). Recientemente el informe de uno de los estados mencionados del Reino Unido refiere que con un punto de corte de TSH = 6 mU/l obtiene un 0,23% de falsos positivos y concluye que con umbral bajo de corte en el screening incrementa el grupo de falsos positivos en niños a término en un 126% pero que permite que algunas anomalías funcionales tiroideas puedan ser detectadas (98). Nuestro corte de TSH sérica = 10 μ U/ml sería similar al de 5 mU/l para determinaciones en spot del estado de Gales, nosotros con ese corte no tenemos falsos negativos pero no podemos comparar con el referido informe ya que en él no se cita ese índice, como tampoco los falso positivos.

No escapa a esta dificultad la elección del punto de corte para T₄, nuestro valor de corte ubicado en T₄ sérica = 10 ug/dl (ídem nmol/l) es similar al primer marcador empleado por el grupo de Victoria (Australia) quienes usan como segundo marcador TSH = 5 mU/l en sangre entera lo que equivaldría a nuestra TSH sérica=10 μ U/ml, lo interesante de este programa es que sus valores de corte son muy similares al nuestro lo cual permitiría sacar conclusiones sobre la población de falsos positivos pero no es posible ya que este grupo no lo refiere en su publicación (99). Otra forma de evaluar si nuestro valor de corte para T₄ fue el óptimo es observar la media obtenida en el grupo de confirmación que resultan ser luego falsos positivos y compararla con otros programas, para ello resultó interesante un estudio realizado

en EEUU (año 2009) donde se obtiene una media de $T_4 = 5,90$ (DE 0,88) ug/dl en un grupo de 131 falsos positivos. Nuestros valores de la población de riesgo, con T_4 por debajo 10 ug/dl que definimos como grupo falsos positivos, tuvieron una media de $T_4 = 6,10$ (DE 2,08) ug/dl ambas muy similares lo que nos permite considerar que nuestro valor de corte para T_4 no debe modificarse (100).

Finalmente podemos decir que nuestro programa es exitoso para detectar HC, que su incidencia es muy similar a aquellos que usan valores de corte bajos para TSH, que tiene un porcentaje de falsos positivos elevado el cual requiere revisión, mientras que el valor de T_4 no necesita ser modificado.

- Análisis de los valores de TSH obtenidos en el screening.

La media de TSH sérica en nuestra población total (6.846 niños) fue de 4,42 μ U/ml y el 75% de ella tuvo TSH menor de 5,44 μ U/ml. Luego de separar la población por TSH ≥ 10 μ U/ml vemos que los RN con valores TSH >10 (grupo problema) tuvieron una media de TSH=14,97 μ U/ml, que es de casi 4 veces la media de los RN con TSH <10 (grupo control) en quienes fue de TSH=4,01 μ U/ml.

Los cambios dinámicos fisiológicos de las concentraciones de TSH sérica relacionados con la edad son claramente vistos al observar los valores obtenidos a medida que transcurren los días desde el nacimiento. Las mayores concentraciones se vieron entre las 24 y 48hs con valores de TSH de 5,82 y 4,12 μ U/ml y a partir del día 12 hasta el día 20 la media para TSH fue de 2,52 μ U/ml; el comportamiento fisiológico de la caída de TSH en el transcurso de los días quedó reflejado con los valores máximos TSH=33,71 μ U/ml dado al 5to día y al día 20 de TSH=6,26 μ U/ml.

La diferencia establecida entre las medias del grupo problema y control, y el comportamiento fisiológico de TSH en nuestras determinaciones en el transcurso de los días son nuevos elementos para calificar a nuestro método como eficiente.

- Tiempo apropiado para la obtención de la muestra e inicio de la terapia.

La bibliografía sobre screening subrayan como importante que: a) ante resultados del screening de TSH anormales o en límites de normalidad las determinaciones en suero deben ser realizadas para confirmar el diagnóstico previo a ningún tratamiento; b) que el tiempo de tomar la muestra (5to día) es independiente de la edad de gestación, del tipo de alimentación, o enfermedad del RN; c) que debe ponerse atención sobre el retraso en obtener la segunda muestra, no más de 10 días de la primera; d) agilizar de todas las maneras posibles (fax, e-mail,

teléfono, etc) el contacto con los referentes del niño en el caso de screening positivos (52). La Academia Americana de Pediatría (AAP) enuncia textualmente “*El screening del RN y la terapia tiroidea iniciada dentro de las dos semanas de vida puede normalizar el desarrollo cognitivo*” (5).

Evaluando nuestro programa bajo las premisas mencionadas vemos que ellas se cumplieron ya que la mayoría de las determinaciones de TSH en nuestra población se acumuló en la primera semana de vida de los RN con un 75%, y antes de los 12 días de vida lo hizo el 97%, con una media total de 5,85 días. Los niños con HC confirmado tuvieron su screening también en la primer semana de vida, con una media de 4,68 (rango de 3-8) días y el inicio de su tratamiento fue con una media 13,35 (rango 7-20) de días de vida, lo que significa que el tiempo transcurrido desde el screening y los estudios definitivos para el diagnóstico del HC está dentro del considerado como óptimo por la literatura.

Son interesantes los informes sobre la disminución del tiempo en que se inicia el tratamiento en los HC a medida que el programa de screening fortalece sus mecanismos de detección. Al respecto, en la comunicación del año 2008 el Registro Nacional Italiano de HC refiere que la edad de inicio de la terapia tuvo una media de 23 días entre los años 1987-1999, reduciéndose a 19 días entre los años 2000-2004 (91). En una publicación de Jones, Mackenzie y col sobre el progreso del screening en Escocia se repite esta progresión ellos comparan dos períodos el primero entre 1979-1993, y el segundo entre 1994-2003, en el primero la edad media del screening es de 7 días (rango 1 a 56) y el inicio de la terapia una media 13,5 (rango 2 a 313) días mientras que en el segundo período el tiempo del screening tiene una media de 6 (rango 1 a 76) días y el inicio del tratamiento tiene una media de 11 (rango 1 a 200) días. En la misma publicación destacan la diferencia que hay entre el inicio terapéutico y el tipo de hipotiroidismo, los HC primarios inician más precozmente que los de otras causas como ectopías, dishormonogénesis, hipoplasia o pasaje de anticuerpos maternos quienes registran una media mayor sobre los 16 días (52). En nuestra experiencia se reflejan estas dos situaciones ya que si bien todos los niños tuvieron su screening a la semana de vida y la media de inicio de la terapia fue sobre los 13 días, tres HC iniciaron la terapia más tardíamente (19 y 20 días) de los cuales dos fueron detectados en los primeros años del programa de screening, y en un tercero se debió a una elevación tardía de TSH. Ello permite referir el éxito del programa logrado en el transcurso del tiempo donde aún los casos de difícil diagnóstico pudieron ser localizados en el tiempo adecuado.

Por otro lado es importante valorar el tiempo del screening de todo el grupo problema (300 niños), ya que la detección precoz de los HC podría haber sido por azar, sin embargo vemos

que la media de la primera muestra del screening en este grupo fue de 4,65 (DS 1,82) días prácticamente la misma que de los HC y aún inferior a la media de 5,58 (DE 2,01) del grupo control descartamos el hallazgo fortuito.

Al observar que los HC en su totalidad fueron detectados antes de los 14 días de vida subraya la efectividad del programa en cuanto a la precocidad de la detección.

Formación del grupo de falsos positivos. Posibles factores que contribuyen a la por la elevación transitoria de TSH.

Se han examinados muchos factores demográficos, del RN y de la embarazada como posibles candidatos capaces de afectar el desarrollo y la función tiroidea del RN y por lo tanto ser elementos contribuyentes a determinaciones de TSH más elevadas al momento del screening (51, 56, 57, 61, 63, 88, 91, 94, 97, 101, 102). En este estudio se realizó un análisis de múltiples variables sobre la población considerada de riesgo (positivos al screening) comparada con un grupo de niños considerados sanos para examinar el impacto maternal, del parto y factores de los RN sobre la TSH neonatal y el nivel de hormonas tiroideas. Los predictores fueron primeramente examinados por separados en dos estados: maternos-perinatales, y los propios del neonato; y luego para su discusión se clasificaron según su significancia al análisis estadístico: variables no significativas y significativas.

- Variables no significativas.

La literatura ofrece estudios sobre variables relacionadas con los antecedentes gineco-obstétricos propios de la madre y su relación con TSH; entre ellas el tipo de parto clasificado como vaginal o cesárea. La relación de TSH con el tipo de parto es controversial ya que se ha mencionado una posible pero no demostrada asociación del yodo tópico con la elevación de TSH en las cesáreas; por otro lado un grupo de investigadores que estudiaron TSH en sangre de cordón encontraron un aumento en los RN por parto vaginal; mientras que Turan y col no encuentran significancia sobre TSH en los niños nacidos por parto vaginal o cesárea (electivas o de urgencia), como tampoco con el tipo de anestesia utilizado (63, 103, 58). En nuestra población al comparar el grupo problema con el grupo control no encontramos diferencia entre los partos vaginales ($n=175$ vs 187) y por cesárea ($n=124$ vs 113); en cuanto a la población de HC confirmados hubo iguales proporciones por parto vaginal y cesárea; pero cuando se observó las variables predictivas para pertenecer al grupo con TSH >20 se observó que los niños nacidos por cesárea y de madres multíparas tenían el doble de

probabilidad de integrar este grupo; sin embargo no hubo valor predictivo para las cesáreas programadas o no.

Otra variable interesante es la duración del parto, al respecto un estudio publicado en el año 1977 analiza los valores de TSH al 5to día y su relación con la duración del parto en sus tiempos de dilatación y expulsivo, equivalentes a los denominados en este trabajo como “con complicación” o “sin complicación”, y al igual que nosotros no encuentran diferencia significativa (42). Sin embargo otras publicaciones mencionan elevaciones de TSH en sangre de cordón en hijos de madres con trabajo de parto prolongado independientemente de que tipo de expulsivo presentara, adjudicando este hecho a un grado de stress fetal (57). Este stress podría ser equivalente al medido en nuestro grupo problema como cesáreas no programadas (de urgencia), pero al compararlas con las programadas no se pudo demostrar como una variable significativa. En cuanto a las posibles influencias de sustancias yodadas como antisépticos éstas no son usadas en nuestra institución para ese fin y nuestro screening fue con TSH sérica y no con sangre de cordón, ambas situaciones no permiten su comparación con estas referencias bibliográficas.

Otro hecho investigado en nuestra población fue la relación de TSH elevada con el tipo de embarazo (simples o múltiples), gestas anteriores (primípara o múltipara), e historia previa de abortos espontáneos, luego del estudio no se encontró ninguna diferencia significativa. Meda y col estudiaron los distintos factores relacionados al embarazo y TSH en un grupo de RN de ocho centros de screening (norte, centro y sur de Italia), clasificando la población en niños sanos e HC, al finalizar su estudio no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (56). Sin embargo otro estudio de tipo tangencial sobre 300 determinaciones de TSH obtenidas por muestras de sangre de cordón encuentra TSH más elevadas en las madres primíparas que las múltiparas responsabilizando este hecho al stress del parto (57). Publicaciones más recientes mencionan el incrementado riesgo de padecer HC en embarazos múltiples como consecuencia de las técnicas de reproducción asistida y drogas inductoras de ovulación (91). Nosotros no estudiamos esa variable y probablemente es un comentario aún precoz el aventurar un efecto de la fecundidad asistida sobre eje hormonal tiroideo.

En cuanto a las enfermedades tiroideas maternas en nuestro grupo no hubo diferencia significativa entre el número de madres con hipertiroidismo o hipotiroidismo cuando se examinó los niños del grupo problema y control (14% vs 12%), lo mismo ocurre entre los HC confirmados donde solo el 50% de madres registraban enfermedad tiroidea. Sin embargo cuando se analizó los niños del grupo problema se observó una tendencia a tener TSH más

elevadas en los hijos de madres que recibían medicación por enfermedad tiroidea. Con respecto a esta situación un estudio retrospectivo de screening en una población griega revela que un 2,7% de todos los casos de HC transitorio se deben a enfermedad tiroidea materna, en oposición a esta observación un estudio llevado a cabo en Roma refiere que tanto en los HC permanentes como en los HC transitorios hay una alta frecuencia de enfermedad tiroidea familiar con una diferencia significativa si el padre se ha reportado con historia positiva de enfermedad tiroidea (56, 64).

Si no se puede establecer una fuerte relación sobre la presencia de enfermedad tiroidea se busca asociar el riesgo a la presencia de anticuerpos antitiroideos. Este interés se encuentra desde las primeras épocas del screening neonatal donde en muchos trabajos se ha ligado estrechamente la presencia de anticuerpos como factor de riesgo para HC y como posible causa etiológica en los HC transitorios; además se han estudiado las posibles consecuencias en el desarrollo intelectual de los hijos de madres con deficiencia tiroidea en el embarazo hasta tal punto de proponerse un screening de función tiroidea en todas las mujeres embarazadas. (62, 81, 104, 105, 106, 107). En el estudio de nuestra población seleccionada las madres con anticuerpos positivo fueron iguales en ambos grupos (2,3%), sin embargo es importante referir que esta información solo se pudo encontrar en un grupo reducido de madres y para sacar conclusiones relevantes debería contarse con los anticuerpos (+) o (-) de todas las madres con o sin diagnóstico de enfermedad tiroidea de ambos grupos ($n= 600$), ya que algunas podrían tener anticuerpos (+) y no diagnosticada su enfermedad. Si enfocamos nuestra observación sobre la presencia de anticuerpos en las madres de los niños con diagnóstico de HC, en quienes esta determinación se realizó en todas vemos igual porcentaje de anticuerpos positivos y negativos. Por lo tanto el estudio de anticuerpos en nuestra población tiene sesgos lo que no permite una acertada evaluación, no obstante la influencia de enfermedad tiroidea materna sobre el desarrollo intelectual del neonato es un tema que no termina de discutirse y es motivo de permanentes revisiones.

El Test de APGAR a los 5 minutos se ha considerado como una expresión del stress perinatal sufrido por el RN y se ha usado como una herramienta para seleccionar poblaciones sanas a partir de puntajes mayores a siete (46). Algunos investigadores han reportado que el puntaje del APGAR de los 5' es inversamente proporcional con TSH de cordón y de spot, pero esta observación podría ser rebatida por otra publicación donde un RN con diagnóstico de HC leve (TSH 31 mU/l) obtiene puntaje normal con el test de APGAR y luego se descompensa falleciendo a los 40 días por un distress respiratorio severo (57,101, 108). La obtención de un

puntaje regular en el test de APGAR relacionado a TSH elevadas permitiría algún análisis especial, pero en nuestro grupo solo siete niños (2%) del grupo problema obtuvieron evaluación regular lo que no permite aplicar un análisis estadístico. Estas observaciones podrían aventurar el comentario que es probable que el puntaje del APGAR no sea la mejor herramienta para evaluar factor de riesgo en los RN con un valor de TSH elevado.

En nuestro grupo tampoco se pudo asociar elevaciones de TSH a enfermedades severas del RN que hubieran requerido mayor tiempo de internación como tampoco a malformaciones o patologías genéticas como han sido mencionadas en la literatura (56, 61, 91, 99).

- Variables significativas.

- Sexo.

En la población total que realizó el screening la relación masculino / femenino fue de 1:1, pero esta referencia no puede ser comparada en la literatura ya que en los estudios poblacionales de screening hechos después de las 48hs de vida no mencionan la relación según el sexo de los niños, es probable que esta situación se deba a que es un dato muy difícil de recabar en grandes estudios poblacionales, la única forma sería evaluar el sexo de todos los RN de un área y luego de esa población quienes registran el screening, pero los informes encontrados al respecto se basan sobre las muestras recibidas que en muchos casos no cubren el 100% de la población. La información sobre poblaciones totales es referida cuando el screening se obtiene en muestras de cordón umbilical; en un programa realizado en Londres la relación masculino/ femenino es de 1,1:1 en la población total y en el grupo por debajo de la línea de corte predominan los varones sobre las mujeres con una relación de 2,2:1 donde la mayoría de estos varones pesan menos de 2.550 grs por lo que infieren que este fenómeno obedece al peso de nacimiento (43). Para nosotros es atractiva la asociación de esta relación ya que es muy similar a nuestra relación masculino/femenino 1,5:1 dentro del grupo problema positivos. Consistente con nuestro hallazgo también otros autores han reportado una tendencia de los varones en tener TSH más elevadas que las mujeres tanto en sangre de cordón como en sangre disecada en spot (57, 96). En un intento de explicar esta situación se asoció al sexo masculino con menor capacidad de tolerancia al efecto de los eventos estresantes perinatales, apoyados en el incrementado número de varones con distress respiratorio y muerte súbita, tanto como a un pH en arteria umbilical y APGAR también menor en varones; estas observaciones se han apoyado en determinaciones de TSH en sangre de cordón (101). En búsqueda de una explicación para nuestro caso, donde la muestra se tomó después de las 48hs, investigamos si este fenómeno obedecía a que en los varones la

muestra se obtenía antes que en las mujeres, este interés se fundamenta sobre el conocido comportamiento dinámico de TSH y su descenso en el transcurso de los días. Por ende si en los varones se realizaba el screening con menos horas de vida podría ser el factor determinante de su mayoría dentro del grupo de falsos positivos. Esta hipótesis no pudo demostrarse ya que cuando se correlacionó estadísticamente los valores de TSH con el sexo y el tiempo de la muestra no se encontró diferencia entre el grupo de sexo femenino y masculino, por lo que el predominio de varones sobre mujeres en el grupo de riesgo aún necesita mayores investigaciones.

Otra situación a considerar es el sexo en los HC confirmados donde encontramos una relación femenino/masculino= 1:1, esta relación no es la esperada para acordar con los informes de los programas mundiales sobre el franco predominio de 2:1 femenino sobre masculino (5, 89, 90). ¿Podría ser una proyección del predominio masculino descubierto en el grupo problema? Esta deducción es solo un supuesto porque no se puede inferir conclusiones muy robustas debido al bajo número de casos HC en nuestra población. Por otro lado es muy interesante el comentario de un reporte donde se menciona que esta relación de predominio femenino sobre masculino va decreciendo, el mismo surge de un análisis hecho sobre el programa de screening en EEUU donde se comparan los HC del año 1987 y el año 2000 encontrándose una relación masculino/ femenino 1:1,05 y de 1:1,02 en los respectivos años, sin embargo en algunas áreas como Texas siguen refiriéndose que las mujeres tienen un 1,9 veces mayor incidencia que los varones (90). El predominio de femenino sobre masculino ha generado algunas hipótesis como el rol de anticuerpos fetales o de algún efecto materno sobre el crecimiento de las células tiroideas (99). Lo cierto es que este fenómeno aún permanece inexplicable.

➤ Edad gestacional y peso de nacimiento.

Debido a que el peso de nacimiento está estrechamente ligado a la edad gestacional es esperable que ambos tengan igual correlación con los valores de TSH neonatal. Muchos estudios examinan el impacto de la edad gestacional y el peso de nacimiento sobre el estado tiroideo neonatal; especialmente en los pretérminos en quienes por el pobre desarrollo del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo la TSH se eleva más tardíamente al contrario que los niños a término quienes experimentan un pico de TSH a los 30' post parto para declinar luego de las 24 horas. Este comportamiento fisiológico no permite analizar por separado el peso de la edad gestacional y por ende la correlación de ambas con los valores de TSH, esta variable a sido motivo de muchos estudios en su mayoría con determinaciones en muestras de cordón

donde algunos informes muestran correlación positiva o negativa y otros ninguna correlación (101). Una forma más específica de valorar la relación TSH/peso es ajustar el peso a la edad gestacional y no analizarlos como variables independientes, Herbstman y col realizan esta corrección y observan una leve asociación positiva entre peso de nacimiento y niveles de TSH con disminución de T_4 en sangre de cordón (57). Se ha sugerido que niños con HC permanentes tienen gestas más prolongadas y son macrosómicos mientras que los HC transitorios tienen baja edad gestacional y bajo peso; y en niños que en la segunda evaluación son normales o sea pertenecen al grupo de falsos positivos muestran una alta proporción los pequeños y de bajo peso al nacer (51, 56, 87, 88). Cuando analizamos el comportamiento de la edad gestacional y el peso entre nuestro grupo control con el grupo problema encontramos una diferencia significativa a predominio del grupo problema para los niños con menos de 36 semanas y más de 40 semanas de edad gestacional, tanto como un predominio significativo de niños con menos de 2.500 grs. Atentos a esta situación propia del grupo problema se agrupó a los niños de esta población con edad gestacional menor 36 semanas con los mayor a 40 semanas y se encontró que tienen una probabilidad mayor (77 %) de ser falso positivo que los niños a término; en tanto que al agrupar los niños con menos de 2.500 grs. y más de 4.000 grs. se observó que este grupo tiene una probabilidad mayor (64 %) de ser falso positivo que uno con peso normal. En el grupo de HC solo un niño tuvo edad gestacional mayor de 40 semanas y un peso mayor a los 4.000 grs. Estos hallazgos en nuestra población de riesgo son consistentes con los referidos en la literatura, y sobre el grupo de HC no se puede sacar conclusiones debido a la escasa población.

➤ TSH y el estado de salud del RN. RN internado y no internado.

Durante el período perinatal es esperable distintas situaciones que obliguen a los RN a ser sometidos a prácticas más agresivas y por ende a internaciones hospitalarias creando un estado incierto en la aplicación de los criterios para HC y las interpretaciones de los valores obtenidos de TSH. Entre estas situaciones están los niños prematuros extremos, los dismórficos, los síndromes genéticos y los niños enfermos por diversas patologías lo que hacen que estos RN sean considerados inicialmente como Hipertirotropinemia transitoria y por ello se retrase en algunos casos el diagnóstico definitivo. Además de las patologías propias que soporta el RN enfermo están las modificaciones de los valores hormonales derivadas de las conductas terapéuticas (ej exanguíneo-transfusión) y medicamentos tales como Dopamina y corticoides entre otros (66, 67, 68, 69). No es menos importante el aumento tardío de TSH

que se ha observado en RN internados en unidades de cuidados intensivos (UTI) quienes tuvieron un screening normal inicial (70).

Para evaluar el efecto de la enfermedad del RN sobre los valores de TSH se los clasificó como “internados” y “no internados”; y pretendiendo cuantificar el grado de compromiso de la enfermedad por el tiempo de su estadía en la UTI se los clasificó en “menos de 5 días” o “más de 5 días” y se aplicó este análisis sobre el grupo problema y control. Los estudios estadísticos demostraron asociación positiva entre los valores de TSH con el grupo internados y por análisis de logística se determinó que un RN no internado tiene menos probabilidad (71%) de ser falso positivo que un RN internado, pero no se encontró relación con el tiempo de internación y los valores de TSH. Esta situación se vuelve a repetir cuando se analizó la variable internación solo en el grupo de falsos positivos donde se vio una tendencia de tener TSH $>20 \mu\text{U} / \text{ml}$ con una probabilidad 3,4 veces mayor si el RN está internado frente a uno no internado. No se analizó por separado los motivos de internaciones ni los tipos de conductas terapéuticas relacionados con los resultados del screening como han sido informados en otras publicaciones (56).

En el grupo de HC confirmados el 50% estuvo internado y las causas fueron en dos distress respiratorio y en uno hiperbilirrubinemia ambas situaciones estrechamente relacionadas con el HC. Si bien el objetivo de este estudio no fue investigar las situaciones propias del HC y las variables de su estudio como etiología, tiempo de diagnóstico y conducta terapéutica se puede informar, además de los discutido anteriormente, que el HC en nuestra población presentó dos picos en el año 2002 y 2007, que un solo niños fue atirótico, y que todos iniciaron la terapia antes de los 20 días de vida.

Nuevo valor de corte para TSH.

La accesible disponibilidad para las determinaciones de hormonas tiroideas y el conocido beneficio individual y en la salud pública derivado de la detección precoz del HC ha expandido el esfuerzo para detectar enfermedades tiroideas en el RN. Generalmente los valores referidos por los ensayos bioquímicos están basados en grupos de individuos sanos y permiten servir de testigo frente a posibles pacientes tanto en el diagnóstico como en el control terapéutico. Sin embargo estos límites referenciales de concentraciones hormonales no necesariamente son valores sensibles y eficaces para la detección de la enfermedad congénita debido a la incidencia de los factores propios de ese grupo etario. La concentración de un valor hormonal dado (“valor predictivo”), en nuestro caso TSH, y la probabilidad de

asociación con la presencia o ausencia de enfermedad es más apropiada para decidir cual es la conducta adecuada a aplicar en un estudio poblacional. No es menos importante el hecho que el ajustar el punto de corte deriva en la reducción de falsos positivos, al respecto el Hospital Italiano de Buenos Aires menciona que el ajustar permanentemente su punto de corte durante un período de 18 años les permitió reducir en un 91,3% los falsos positivos (109).

La aplicación de nuestro screening con el corte establecido de TSH = 10 μ U/ml no perdió ningún niño presuntamente enfermo y fue capaz de detectar 6 (0,07%) con HC en una población total de 7.826 RN vivos lo que sin dudas lo califica como altamente sensible, sin embargo es poco específico ya que ubica a 300 RN por arriba de la línea de corte configurando un 3,83% de posibles enfermos. Una experiencia similar pero con mayor porcentaje de falsos positivos y menor número de casos confirmados es la que informa Lott y col quienes luego de analizar el programa desarrollado en Ohio (EEUU) sobre un total de 161.244 RN testeados en el año 2002 encuentran 8.024 (4,98%) por arriba de su línea de corte, de los cuales 57 (0,04%) son HC (110).

En varias ocasiones la elección del punto de corte se ha tomado arbitrariamente observando la experiencia de otros, ello ha llevado luego a buscar un elemento que permitiera identificar un mejor valor predictivo o valor de corte para TSH capaz de limitar la población de riesgo con más precisión. Surgen así varias posibilidades estadísticas entre ellas ubicar el corte en un valor mayor al percentilo 90 o 95 con el riesgo de aumentar los casos falsos negativos, o bien calcular un punto óptimo a través del uso del análisis estadístico ROC, una técnica que ha ganado popularidad últimamente en el laboratorio médico para la evaluación de los test para diagnóstico (22, 84, 111).

El ABC ROC es un indicador que cuantifica la agudeza diagnóstica de un test de laboratorio donde un valor = 1 es considerado como perfecto para un test de screening (22). De la aplicación ROC a nuestra población total ($n= 6.846$) se obtuvo, con un intervalo de confianza del 95%, un valor del ABC ROC= 1(exactitud del 100%) lo que permite considerar estadísticamente certera nuestra propuesta de corte para TSH sérica del screening neonatal. Otra opción estadística es estudiar muestras cuando no se conoce el total de la población, conociendo esta posibilidad y dado que la muestra ya había sido seleccionadas se hizo también el estudio ROC sobre el grupo de 600 RN y con un intervalo de confianza del 95% se obtiene un valor del ABC ROC = 0,998 indicando que la exactitud de la prueba es del 99,8%. Después del análisis por las curvas ROC aplicadas a la población total se arribó a un punto sugerido de corte para TSH entre 29 y 34, esta misma metodología aplicada sobre el

grupo seleccionado indicó entre 25 y 27 como valores óptimos para el futuro corte de TSH. De lo expuesto podemos decir que estadísticamente se generó una “región incierta” entre 25 y 34 donde ninguna conclusión sobre el estado del paciente puede emitirse sin correr riesgo, por lo tanto lo más apropiado es tomar el menor valor de corte referido deduciendo que ningún RN con diagnóstico de HC debería caer debajo del valor TSH = 25 μ U/ml. Por lo expuesto podemos decir que la elección del valor señalado tiene una fundamentada demostración estadística sin embargo esta decisión debería apoyarse sobre otros elementos para fundamentar aún más la nueva propuesta, al respecto la literatura considera como una herramienta apropiada la evaluación obtenida por los conocimientos de la observación (24). En las publicaciones al respecto podemos ver que definir un valor de corte es aún hoy motivo de un permanente debate, al respecto Pryce y col publicaron en el año 2007 un trabajo al que titularon “¿Es el actual nivel de corte para el screening de HC muy alto?” y para responderla realizan una auditoria sobre el screening en el Reino Unido encontrando distintos niveles de corte para TSH que van desde 5 a 10 mU/l, y que los niveles más bajos son capaces de detectar HC indetectables a valores mayores; por lo que concluyen que es una investigación que merece ser continuada en el tiempo (97). Otra información más reciente (Milán –Italia- año 2009) sobre el impacto epidemiológico del uso de TSH a niveles bajos en el screening neonatal refiere que al bajar su valor de corte de TSH=12 mU/l⁹ a TSH=10 mU/l¹⁰ la incidencia de HC aumenta, por lo que concluyen que “el uso de niveles bajos de corte para TSH lleva a detectar un número insospechado de niños con HC” (92). En un trabajo del año 2008 llevado a cabo en Bélgica, Boemer y col, informan sobre la difícil tarea de definir un valor de corte apropiado para técnicas de spot en un ensayo propio, en esa investigación utilizan al igual que nosotros un análisis de curvas ROC y de transformaciones logarítmicas, definen la “región incierta” y enumeran técnicas estadísticas capaces de ayudar a seleccionar un umbral confiable, finalmente arriban a una propuesta que ubica para su ensayo un valor de corte de TSH =20,1 mUI/l (84). Orientados en la misma búsqueda un grupo de investigadores de nuestro país deciden bajar su umbral de 15mUI/l a TSH= 10mUI/l¹¹ (spot) el cual también les permite categorizar las etiologías del HC; a su vez refieren que para la confirmación del diagnóstico de HC consideran como valor normal TSH sérica= 24,25 mU/ml¹² (12, 30, 112).

⁹ Para nuestra técnica sería equivalente a TSH=24 μ U/ml

¹⁰ Para nuestra técnica sería equivalente a TSH=20 μ U/ml

¹¹ Para nuestra técnica sería equivalente a TSH = 20 μ U/ml

¹² TSH sérica igual a nuestra propuesta estadística de TSH sérica=25 μ U/ml

Otro criterio tomado en cuenta es la observación de cuán lejos de la media normal se encuentra el valor patológico, al respecto Delage y col comentan en sus conclusiones que *“la sensibilidad del método es confirmada por la sustancial desviación observada entre la media normal y los casos patológicos cuyos valores obtenidos fueron 15- 50 veces mayores.”* (42).

Atendiendo los comentarios citados y considerando que debemos redefinir una nueva línea de corte se analizan las siguientes situaciones:

- En nuestros HC la media TSH= 82,53 $\mu\text{U/ml}$ que es 80 veces el valor de la línea de corte TSH= 10 $\mu\text{U/ml}$, y 19 veces la media de la población normal (TSH=4,42). El menor valor TSH al screening en el grupo de HC fue de TSH= 27,03 $\mu\text{U/ml}$ el cual se ubica a 6 veces sobre la media de la población normal.
- Considerando un hematocrito del 50-55% nuestro valor propuesto por el estudios de TSH sérica = 25 $\mu\text{U/ml}$ sería equivalente a TSH= 12,5 mU/l en sangre disecada (técnicas de spot) el cual está dentro de los valores más bajos referidos como ideal, aunque no el más bajo. Si atendemos lo referido en la literatura un valor óptimo debería ubicarse alrededor de TSH= 10 mU/l equivalente a TSH sérica= 20 $\mu\text{U/ml}$.
- Si acomodamos la población por sobre el valor de la propuesta estadística = 25 $\mu\text{U/ml}$ el grupo problema queda constituido por 12 RN lo que significa un 0,15 % sobre la población total de 7.826 RN vivos. Si realizamos una nueva evaluación de la población estudiada bajo el punto de corte en 20 se reduce nuestro grupo problema de 300 a 26 RN lo que significa que el porcentaje del índice de confirmación de un 3,83% cae a un 0,33% que es el doble de 0,15% cuando tomamos la sugerencia estadística de 25.

Luego de este análisis, considerando que el beneficio es superior al costo del número de niños que necesitan una segunda determinación, y con un enfoque suficientemente conservador se propone como confiable un valor para la **nueva línea de corte TSH sérica = 20 $\mu\text{U/ml}$** . considerando que el programa bajo esta nueva línea de corte debe ser evaluado nuevamente para poder sacar conclusiones de su efectividad.

Además es remarcable como ya lo cita la literatura observar la evolución de los niños con bajos valores de T_4 en quienes es posible una elevación tardía de TSH; ya que valores considerados dentro del rango fisiológico (T_4 = 6,3-37,7 $\mu\text{g/dl}$) no han demostrado estar asociados a daños cognitivos en evaluaciones realizadas a los seis meses de edad (113, 114, 115, 116).

Rangos de referencia para TSH según la edad del RN.

No ofrece dudas después de lo expuesto que el screening neonatal con TSH ha demostrado ser eficiente para detectar HC reduciendo con ello la morbilidad derivada de su omisión. Sin embargo, el conocimiento de las fluctuaciones fisiológicas de TSH sérica según la edad del RN permite sugerir que si ajustamos el valor de TSH acorde al momento de obtener la muestra podría mejorarse la especificidad del screening. Podríamos decir entonces que los intervalos de referencia en la población pediátrica serían de gran utilidad. Una publicación reciente (año 2009) Soldin y col expresan “*los intervalos de referencia son una herramienta que ayuda a interpretar los resultados del laboratorio en pacientes individuales*” esta es una definición apropiada para reflejar nuestro objetivo al proponernos determinar los intervalos de referencia (117).

Se habla de intervalos de referencia de una población sin enfermedad tiroidea y no intervalos de normalidad dado que la definición de normal como salud absoluta es una presunción de salud que ofrecería dificultades en la interpretación (40).

La aplicación de intervalos de referencia podrían reducir el grupo de falsos positivos. Esta reflexión también está avalada en la literatura que menciona que si se ajusta el punto de corte de TSH a la edad, un criterio “TSH edad-dependiente”, se reduce el numero de falsos positivos aproximadamente un 50% reclasificando a los niños de este grupo problema como sanos. Distintas estrategias se han aplicado con el objeto de encontrar el valor apropiado para el screening neonatal, entre ellas podemos observar la utilizada por Allen y col quienes clasifican a todos los niños según su edad y observan los valores obtenidos en los casos patológicos estableciendo así distintas líneas de corte (53). Otra metodología es la utilizada por Lott y col quienes valoran el punto de corte estableciendo los rangos para TSH según el Pc 95 centrado, además observan que la brecha entre máximo y mínimo es más estrecha a medida que aumenta la edad; así para RN con menos de 24hs el rango para TSH es entre 1,77 – 46,4 μ UI/ml mientras que para mayores de 4 días está entre 0 – 12 μ UI/ml, y además observan que en su población ningún HC tiene TSH debajo de 29 μ UI/ml para técnicas de spot y ensayo de tercera generación (110).

Aplicando lo señalado debemos considerar primeramente que para poder establecer referencias poblacionales debemos trabajar con individuos sanos y que la exactitud de los métodos estadísticos requieren muestras suficientes, por ambas razones sacamos del estudio los niños confirmados como HC y la escasa población de niños nacidos después de los 14 días, quedando entonces formado el grupo para el estudio por 6.741 niños sanos nacidos entre los 2 y 14 días. A las determinaciones de TSH en la metodología estadística se aplicó el

logaritmo natural $-\ln(\text{TSH})$ - y luego la operación antilogarítmica (118). Una vez definido el grupo de niños sanos se estableció para cada edad los límites superior e inferior con $\ln(\text{TSH})$ y luego con la operación antilogarítmica obtuvimos los valores reales superior e inferior para TSH natural (Tabla 15, Figura 16). Esta estrategia es referida por Kawahara y col quienes la aplican para obtener intervalos de referencia de TSH y Tiroxina libre durante la primera semana de vida, Marwaha y col para intervalos de referencia de hormonas tiroideas en niños escolares normales, y también Jensen y col para determinar intervalos de referencia de TSH sérica en adultos sanos (37, 119, 120). Es interesante destacar que al igual que Lott y col nuestra TSH tiene rangos más estrechos a medida que avanza la edad del RN lo que permite reforzar, una vez más, la relevancia de nuestras conclusiones (110).

Otro criterio para obtener rangos de normalidad además del límite inferior y superior, arriba descriptos, es aplicar valores estadísticos como la media y desvío estándar (DE). Este criterio fue empleado por un grupo de investigadores de Santa Fé (Argentina) en el año 1997 para obtener rangos de referencia de TSH en el primer mes de vida, al igual que nosotros sus determinaciones fueron en suero y fueron procesadas por un ensayo IRMA. La diferencia con nuestro trabajo reside en que no hicieron la corrección de normalidad en los valores de TSH, su población es más pequeña ($n=2.841$ muestras), es una selección de pacientes no población de screening y no refieren día por día sino que categorizaron su muestra en cinco periodos de tiempo, pero a pesar de ello es muy interesante la relación con nuestra experiencia ya que sus determinaciones son séricas y está aplicado en la misma área geográfica (121). Por ello es interesante comparar sus resultados con los nuestros, al hacerlo vemos que sus valores de la media y ± 1 DE a las 48hs es igual a TSH 1,93–10,47 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y en ese mismo periodo para nosotros la media ± 1 DE es igual a TSH 2,77–10,18 $\mu\text{U}/\text{ml}$ estos resultado permiten decir que no hay diferencia significativa y que la escasa variación podría obedecer al número de pacientes de cada grupo (14 vs 56 respectivamente); su segundo grupo está comprendido entre los días 3 y 7 ($n= 358$) donde su media ± 1 DE es igual a TSH 1,48–7,58 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y si agrupamos nuestra población en igual período de tiempo ($n= 5.652$) vemos que los valores máximos y mínimos observados durante ese tiempo (Tabla 16, Figura 17) corresponden para la media ± 1 DE a TSH 1,93–8,11 $\mu\text{U}/\text{ml}$ lo que tampoco ofrece diferencias. Al igual que nosotros a partir del séptimo día ellos no encuentran grandes variaciones de los valores de TSH, esta observación es mencionada en la literatura como una leve adaptación a los valores de los adultos (49, 110, 119).

Una vez establecido el comportamiento de TSH en nuestra población normal observamos que el día que acumula mayor pico de TSH es al 2do día, y que el día que concentra mayor población es al cuarto día. Luego de definido estos picos observamos los valores de la media de TSH en ellos para ver si el nuevo valor de corte propuesto los cubre, y encontramos que la media \pm 2 DE de TSH a los 48hs limita un rango entre 1,44 – 19,42 μ UI/ml; y al cuarto día un rango entre 1,04 -14,74 μ UI/ml. Este análisis demuestra que bajo ninguna de estas dos variables el pico máximo de TSH superó el valor de 20 μ U/ml, sugiriendo que un valor de corte **TSH sérica = 20 μ U/ml** difícilmente no detecte algún RN posible candidato a HC al screening

CONCLUSIONES.

- El programa de screening neonatal del HPCba, ejecutado con control personalizado a través de los diversos pasos del programa sistematizado de screening, revela tener simplicidad en su ejecución, conveniencia en el uso del laboratorio propio, confort físico y psicológico para los operadores, padres y niños, y capacidad para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento con la celeridad que ello requiere.
- El uso de TSH sérica con un valor de corte TSH= 10 μ U/ml demuestra ser un test eficiente para la detección de HC con un 100% de sensibilidad. Su uso como marcador bioquímico en el screening para del HC neonatal es confiable
- Se observa un comportamiento descendiente de los valores y estrechez de los rangos de TSH después de las 48hs y en el transcurso de los días, en coincidencia con las conocidas variaciones fisiológicas de hormonas tiroideas en el RN.
- En la primera semana de vida el 75% de los RN son testeados con TSH sérica, con una frecuencia máxima entre el 4to y 5to día. Se dispone del tiempo suficiente para la confirmación del diagnóstico en los casos de dudas.
- La incidencia para HC de nuestra población de 1:1.304 es una frecuencia similar a las logradas en screening masivos y con valores de corte bajos.
- Al examinar el impacto de los posibles factores sobre la elevación transitoria de TSH, luego del análisis de múltiples variables aplicado sobre entre el grupo problema y el grupo control, se demostró una correlación positiva al 5% con: el sexo masculino, la edad gestacional menor de 36 semanas y mayor de 40 semanas, el peso del RN agrupados menores de 2.500 grs y mayores de 4.000 grs, y los RN que por su estado de salud requieren internación.

- El análisis de múltiples variables entre el grupo problema y el grupo control para examinar el impacto de los posibles factores sobre la elevación transitoria de TSH no encuentra correlación al 5% con el puntaje de APGAR a los 5' del nacimiento, el tiempo de internación, ni con ninguna variable materna tanto gestacional como de patologías tiroideas.
- Las anomalías encontradas entre las variables y las elevaciones de TSH probablemente marquen algún riesgo en la población estudiada a desarrollar enfermedad tiroidea en el transcurso de la infancia. Se sugiere realizar una nueva evaluación del estado tiroideo a todo el grupo de niños que pertenecen al grupo de falsos positivos.
- Dentro del grupo problema el análisis de las variables demuestra que la tendencia de tener TSH mayor de 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$ está relacionada positivamente al 5% con la internación del RN y al 10% con la enfermedad tiroidea materna, con los partos por cesárea y con las madres multíparas.
- En el grupo de HC observamos que la detección se efectúa antes de los 8 días de vida por el screening, todos son medicados antes de los 20 días, y uno solo es atirótico.
- En los HC no se encontró diferencia entre TSH y las variables: sexo, tipo de parto, y antecedentes patológicos. La ausencia del predominio femenino sobre el masculino referido por la mayoría de los programas, probablemente se deba a la escasa población detectada. Es una propuesta para futuras investigaciones.
- El uso de T_4 en la misma muestra en aquellos RN que tuvieron TSH por arriba del valor de corte colabora en la detección precoz de los presuntos HC, acortando los tiempos para la confirmación del diagnóstico.
- El valor de corte para TSH sérica arroja un porcentaje 4,38% de falsos positivos, con el uso complementario de T_4 se reduce a 1,20%. Ambos valores aún son elevados frente a otros informes de programas de screening por lo que se propone un nuevo valor de corte para TSH.
- Luego del análisis basado sobre experiencias referidas en la literatura sobre screening, del comportamiento de nuestro grupo y de la aplicación estadística específica, se decide como apropiada para determinaciones séricas un nuevo valor de corte para TSH= 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Se propone una nueva revisión sobre su especificidad y sensibilidad en un tiempo y población suficiente a los fines de obtener conclusiones relevantes.
- Nuestro aporte sobre de valores de referencia para TSH sérica según los días de nacimiento hasta el día 14, permite establecer un algoritmo de gran ayuda para el diagnóstico en situaciones especiales de HC.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. **Sabulsky J.** Investigación científica en salud – enfermedad. 1ª ed. Córdoba. Kopyfac (eds), 7-14; 1996.
2. **Iorkansky S.** Tiroideopatias infanto juveniles. Separata Montpellier. Buenos Aires. Química Montpellier (eds), 13-15; 1997.
3. **Diccionario Mosby de Medicina** Inglés-Español / Español-Inglés 1ª ed. 2001. Barcelona, España: Elsevier (eds): 357; Reimpresión 2008.
4. **Frankenburg WK.** Selection of diseases and test in pediatric screening. Pediatrics. 54: 612-621; 1974.
5. **American Academy of Pediatrics;** Rose SR and the Section on Endocrinology and Comite on Genetics, **American Thyroid Association;** Brown RS and the Public Health Committee, **Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society;** Foley T, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 117: 2290-2303; 2006.
6. **Delange F.** Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res. 48: 51-61; 1997.
7. **Andreu S B.** Cribado y factores de riesgo en personas sanas. El lado oscuro de la fuerza [en línea] Humanitas Humanidades Médicas N°31, septiembre 2008. [consultado: 10 de Enero del 2009] Disponible en la URL.
http://www.fundacionmbm.org/www_humanitas_es_numero31/articulo.pdf
8. **Committee on Genetics;** New Issues in Newborn Screening for Phenylketonuria and Congenital Hypothyroidism. Pediatrics. 69: 104-106; 1982.
9. **California Department of Newborn Screening Program Genetic Disease.** Información importante para los padres sobre el análisis de Recién Nacidos [en línea] Septiembre 2008 [consultado: 10 de Enero del 2009] Disponible en la URL
www.cdph.ca.gov/programs/nbs/.../NBS-IIPspanSept08.pdf
10. **March of Dimes Birth Defects Foundation.** El primer chequeo médico del bebé/ Pruebas de diagnóstico para neonatos. [en línea] Diciembre 2008 [consultado: 10 de Enero del 2009] Disponible en la URL. www.nacersano.org
11. **American Academy of Pediatrics.** Issues in Newborn Screening. Committee on Genetics. Pediatrics. 89: 345-349; 1992.

12. **Gruñeiro-Papendieck L, Bernal L, Chiesa A, Prieto L, Bergadá C.** Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito (HC). Experiencia en sangre de cordón. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá XIV: 87-92; 1995.
13. **Poder Legislativo Cba - H.C.S.** Extracto: Declara obligatorio en todo el territorio de la Pcia. de Cba la prevención del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria mediante el diagnóstico en los recién nacidos. [en línea] Leyes y resoluciones/ Por número de ley/ Ley 7468/15 octubre 1986 [consultado: 13 de Febrero del 2009] Disponible en la URL <http://www.legiscba.gov.ar/>
14. **Mayayo E, Santisteban P, Labarata JI, Ferrandez A.** Hipotiroidismo congénito. Cuadro clínico. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra ed. Madrid. España. Pombo (eds) 31: 538-539; 2002.
15. **Fort P.** Thyroid Disorders in Infancy. Congenital Hypothyroidism. Pediatrics Endocrinology (1 ed.) Fima Lifshitz (eds) 12: 274; 1985.
16. **Dussault JH.** The Anecdotal History of Screening for Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 84: 4332-4334; 1999.
17. **Guthrie JH, Susi A.** A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics. 32: 332-343; 1963.
18. **Committee on Genetic and American Thyroid Association Committee on Public Health.** Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. Pediatrics. 91: 1203-1209; 1993.
19. **Büyükgöbüz A.** Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 19: 1291-1298; 2006.
20. **Brown RS.** The Thyroid Gland. Clinical Pediatrics Endocrinology. 4ª Ed. London. Brook CGD & Hindmarsh C (eds) 20: 288-320; 2001.
21. **Lopez de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S.** Curvas ROC. [en línea] Cad Aten Primaria. 5: 229-235; 1998. [consultado: 25 de Septiembre del 2008] Disponible en la URL www.fisioterapia.com/mbe/investiga/curvas_roc/curvas_roc2.
22. **Wang ST, Pizzolato S, Demshar HP.** Diagnostic Effectiveness of TSH Screening and of T₄ with Secondary TSH screening for Newborn Congenital Hypothyroidism. Clin Chim Acta. 274: 151-158; 1998.
23. **Molinero LM.** Valoración de pruebas diagnósticas. [en línea] Bioestadística. Asociación de la Sociedad Española de hipertensión. Liga española para la lucha contra la

- hipertensión arterial. 2002; [consultado: 9 de Enero del 2009] Disponible en la URL. www.seb-ore/stat1.htm
24. **Hospital Universitario Ramón y Cajal. Comunidad de Madrid.** Material docente de la Unidad de Bioestadística Clínica. Unidad 5.14 Curvas ROC. 5.15 Elección del punto de corte óptimo [en línea] La Unidad de Bioestadística Clínica se creó en 1993 del área de Epidemiología Clínica de la Unidad de Investigación del Hospital Ramón y Cajal con consultas de usuarios y actualización permanente no permite indicar fecha precisa de publicación. [consultado: 21 de Noviembre del 2008] Disponible en la URL. http://www.brc.es/bioest/roc_1.html
 25. **Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S.** Seguridad de una prueba diagnóstica [en línea] Cad Aten Primaria. 10: 120-124; 2003 [consultado: 25 de Septiembre del 2008] Disponible en la URL www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas
 26. **Vega-Briceño L E, Sánchez I.** ¿Cuál es la importancia del significado del p en la medicina? Rev Med Chile. 133: 383-384; 2005.
 27. **Morissette J, Dussault J. Editorial.** Commentary. The cut-off point for TSH measurement or recalls in a screening program for congenital hypothyroidism using primary T₄ screening. J Pediatr. 95: 404-406; 1979.
 28. **Hiroaki Inomata, Nobuo Matsuura, Katsuhito Tachibana, Saoshi Kusuda, Maseru Fukushi, Hozo Umehashi, Seizo Suwa.** Working group on Congenital Hypothyroidism of the Japanese Society for Pediatrics Endocrinology and the Japanese Society for Mass-screening. **Special Focus Report.** Guideline for neonatal mass-screening for Congenital Hypothyroidism. Clin Pediatr Endocrinol. 8: 51-55; 1999.
 29. **Pérez Hernández R.** Análisis coste beneficio del programa de screening neonatal en Canarias. [en línea] Tesis doctoral. Universidad La Laguna (España) en 2003 [consultado:14 de Mayo del 2009] Disponible en la URL <http://dialnet.unirioja.es/servlet/oaites?codigo=953>
 30. **Gjurkova B, Anastasovska V, Sukarova Angelovska E, Kocova M.** Methodological and Organizational Aspects of Newborn Screening for Congenital hypothyroidism in Macedonia. Sec Biol Med Sci MASA XXIX: 93-106; 2008.
 31. **Prieto L, Chiesa A, Santini A, Nazar P, Cosentino A, Gruñeiro –Papendieck L.** Consequence of Lowering De Cutoff in Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. Horm Res. 68: 23; 2007.

32. **Rivkees SA. Editorial.** “The Newborn Screening Saves Lives Act” Four Million Calls for Support! *J Pediatr Endocrinol Metab.* 20: 357-358; 2007.
33. **Shigenobu Nagataki, Kalchiro Ishibashi, Ryuzabo Ohsawa, Seizo Suwa, Nobuyuki Tsukamoto, Tadeo Takahashi, Yashushi Obara and Ying Yi Liao.** Measuring Thyroxine and Thyrotropin Simultaneously in a Dried Blood Simple on Filter Paper, to Screen for Neonatal Hypothyroidism. *Clin Quem.* 26: 750-753; 1980.
34. **Zamboni G, Zaffanello M, Rigon F, Radetti G, Gaudino R, Tato L.** Diagnostic Effectiveness of Simultaneous Thyroxine and Thyroid-Stimulating Hormone Screening Measurements. Thirteen years’ Experience in the Northeast Italian Screening Programme. *J Med Screen.* 11: 8-10; 2004.
35. **DeGroot L, Brown R, Reed P and Larsen PR.** Thyroid Gland Development and Disease in Infants and Children. *Thyroid Diseases in Infancy. Screening Strategies for Congenital Hypothyroidism. Chapter 15.*[en línea] En actualización permanente, primera revisión consulta 3 abril 2001 y de la última consulta 14 November 2009 [consultado: 27 de mayo del 2002, 14 de Enero del 2009 y 18 de noviembre del 2009] Disponible en la URL www.thyroidmanager.org/
36. **Kempers MJE, Lanting CI, Van Heijst AFJ, Van Trotsenburg ASP, Wiedijk BM, de Vijlder JJM, Vulsma T.** Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism Based on Thyroxine, Thyrotropin and Thyroxine-Binding Globulin Measurement. Potentials and Pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 3370-3376; 2006.
37. **Kawahara K, Yokoya S.** Establishment of Reference Intervals of Thyrotropin and Free Thyroid Hormones during the First Week of Life. *Clin Pediatr Endocrinol.* 11:1-9; 2002.
38. **León RC, Bustamante NA, Ruiz Reyes M de la L.** Hipotiroidismo congénito. Temas de actualización en Endocrinología Pediátrica. 1ra Ed. Buenos Aires. A. L. Misiunas (eds) 1: 13-33; 1999.
39. **Fisher DA, Klein AH.** Thyroid Development and Disorders of Thyroid Function in the Newborn. *N Engl J Med.* 304: 702-712; 1981.
40. **Brabant G.** ¿Nuevo intervalo de referencia para TSH? [en línea] *Thyroid Internacional* 3: 1-12; 2008. [consultado: 10 de Febrero del 2009] Disponible en la URL. http://www.entirox.cl/html/aula_tiroide/aula_tiroide012.pdf
41. **Abuid J, Klein AH, Foley TP.** Total and Free Triiodothyronine and Thyroxine in Early Infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 39: 263-268; 1974.

42. **Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, and Ermans AM.** Serum Thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 52: 89-96; 1977.
43. **Prato FS, Reese L, Tevaarwerk GJM, Mackenzie R, Hurst CJ.** Relation of Cord Blood Thyroxine and Thyrotropin Levels to Gestational Age and Birth Weight. *CMA Journal.* 123: 1007-1013; 1980.
44. **Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Prieto L, Bengolea S, Perez A, Poratti S, Iacoponi I, Tavonaska J, Bregada C.** Early newborn screening for congenital hypothyroidism: TSH levels in the first 48hs of life. *Screening.* 4: 149-154; 1995.
45. **Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Santilli A, Prieto L.** Efficacy of Congenital Hypothyroidism Neonatal Screening in Preterm less than 32 Weeks of Gestational Age: More Evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 18: 373-376; 2005.
46. **Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC.** Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr.* 126: 122-127; 1995.
47. **WiedemannG, Jonez-Mentzel L.** Reference Ranges for Thyrotropin in the Serum of Full-term Neonates-compared with the Ranges for Full-term Neonates with Post-partal Adaptation Disorders, and Premature Neonates. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 31: 35-39; 1993.
48. **Rodriguez Gonzalez JC.** Ensayos sensibles de TSH y su repercusión en la evaluación de la función tiroidea. *Revisión Bibliográfica. Rev Cubana Endocrinol.* 7: 2; 1996.
49. **Griffiths KD, Viridi NK, Rayner PHW, Green A.** Neonatal Screening for congenital hypothyroidism by measurement of plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone. *Br Med J.* 291: 117-120; 1985.
50. **Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP.** Congenital Hypothyroidism Screening and the Cut-off for Thyrotropin Measurement: Recommendations from the Netherlands. *Am J Public Health.* 83: 868-871; 1993.
51. **Hulse JA, Grant DB, Clayton BE, Lilly P, Jackson D, Spracklan A, Edwards RW, Nurse D.** Population Screening for Congenital Hypothyroidism. *Br Med J.* 8: 676-678; 1980.
52. **Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MD.** Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Arch Dis Child.* 91: 680-685; 2006.

53. **Allen D, Sieger JE, Litsheim R, Duck SC.** Age-adjusted Thyrotropin Criteria for Neonatal Screening for Hypothyroidism. *J Pediatr.* 117: 309-312; 1990.
54. **Jewel S, Slazyk J, Smith SJ, Hannon WH.** Sources of Imprecision in Laboratories Screening for Congenital Hypothyroidism: analysis of Nine Years of Performance Data. *Clin Chem.* 35: 1701-1705; 1989.
55. **Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M.** Risk Factors Associated with Delayed Thyrotropin Elevations in Congenital Hypothyroidism. *J Pediatr.* 143: 587-591; 2003.
56. **Medda E, Olivieri A, Stazu MA, Grandolfo ME, Fazzini C.** Risk Factors for Congenital Hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol.* 153: 765-773; 2005.
57. **Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR.** Maternal, Infant, and Delivery Factors Associated with Neonatal Hormone Status. *Thyroid.* 18: 67-76; 2008.
58. **Turan S, Bereket A, Angaji M, Koroglu OA, Bilgen H, Onver T, Akman I, Ozek E.** The effect of the mode of delivery on neonatal thyroid function. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 20: 473-476; 2007.
59. **Nohr SB, Laurberg P.** Opposite variations in Maternal and Neonatal Thyroid Function Induced by Iodine Supplementation during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 623-627; 2000.
60. **Mayayo E, Santisteban P, Labarata JI, Ferrandez A.** Hipotiroidismo congénito. Cuadro clínico. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 3ra ed. Madrid. España. Pombo (eds) 31: 539-556; 2002.
61. **Smallridge RC, Landenson PW.** Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 2349-2353; 2001.
62. **Agullo AG, Tesis Doctoral.** Valoración del crecimiento y maduración de los casos de hipotiroidismo congénito detectados por el programa de cribado neonatal en Cataluña (1986-1997) [en línea] Universidad Autónoma de Barcelona 2006 [consultado: 14 de Mayo del 2009] Disponible en la URL <http://www.tesisenxarxa.net/TDX-0601107-161014/>
63. **McElduff A, McEduff P, Wiley V, Wilcken B.** Neonatal Thyrotropin as Measure in a Congenital Hypothyroidism Screening Program: Influence of the Mode of Delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 6361-6363; 2005.

64. **Mengreli C, Maniati-Christidi M, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Vagenakis A, Dacou-Voutetakis C.** Transient Congenital Hypothyroidism due to mater autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)*. 2: 113-119; 2003.
65. **Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shiedls B, Drury J, Hutchison S, Bilous R.** Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy. Universal Screening or Targeted High-Risk. Case Finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 92: 203-207; 2007.
66. **Daneman D, Holzman IR, White C, Foley TP.** Effects of Exchange Transfusion on Neonatal Thyroid Function. *J Pediatr*. 98: 482-484; 1981.
67. **Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J.** Thyroid Function in 76 Sick Infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 21: 237-243; 2008.
68. **Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I.** Pitfalls in Screening Programs for Congenital hypothyroidism in Premature Newborns. *Am J Perinatol* 26: 383-385; 2009.
69. **Filippi L, Cecchi A, Tronchin M, Dani C, Pezzati M, Seminara S, Gsperini S, Zammarchi E, Rubaltelli FF.** Dopamine Infusion and Hypothyroxinaemia in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Eur J Pediatr*. 163: 7-13; 2004.
70. **Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Pael A, Wallach E, Rapaport R.** Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 20: 501-510; 2007.
71. **Solis Jc, Valverde C.** Neonatal Hypothyroidism, Pathophysiogenic, Molecular and Clinical Aspects. *Rev Invest Clin*. 58: 318-334; 2006.
72. **Güell R,** Hipotiroidismo. *Enfermedades del tiroides en niños y adolescente*. 1ª ed. Mallorca. España. Güell R (eds) Cap 4: 65-80; 1998.
73. **Deladoëy J, Vuissoz JM, Domene HM, Malik N, Gruñeiro L, Chiesa A, Heinrich JJ, Mullis P.** Congenital Secondary hypothyroidism Due to a Mutation C105Vfs114X Thyrotropin B mutation: Genetic Study of Five Unrelated Families from Switzerland and Argentina. *Thyroid*. 13: 553-559; 2003.
74. **Grüters A, Biebermann H, Krude H** Defects of Thyroid Development. *The Thyroid and Brain*. 1a Ed. New York. Morreale de Escobar, de Vijlder B, Hostalek (eds)4: 225-228; 2002.
75. **Deladoëy J, Belanger N, Van Vliet G.** Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 92: 3158-3160; 2007.

76. **Krude H.** Thyroid. Yearbook of Pediatric Endocrinology 1ª Ed. Switzerland .Carel JC and Hochberg Z (eds): 40-41; 2008.
77. **Tonacchera M, Agretti P, Pinchera A, Rosellini V, perri A, Collecchini P, Vitti P, Chiovato L.** Congenital Hypothyroidism with Impaired Thyroid Response to Thyrotropin (TSH) and Absent Circulating Thyroglobulin: Evidence for a new Inactivating Mutation of the TSH Receptor Gene. J Clin Endocrinol Metab. 85: 1001-1008; 2000.
78. **Bakker B, Bikker H, Vulsma T, De Randamie JSE, Wiedjk B, Vijlder JJm.** Two decades of Screening for Congenital hypothyroidism in the Netherlands: TPO Gene Mutations in Total Iodine Organification Defects (an Update). J Clin Endocrinol Metab. 85: 3708-3711; 2000.
79. **Gruters A, Biebermann H, Krude H.** Neonatal Thyroid Disorders. Horm Res. 59: 24-29; 2003.
80. **Fisher DA.** Congenital hypothyroidism. [en línea] Thyroid International. 3: 6-7; 2002. [consultado: 10 de Mayo del 2009] Disponible en la URL <http://www.thyrolink.com/>
81. **Kvetny J, Poulsen H.** Transient Hyperthyroxinemia in Newborns from Women with Autoimmune Thyroid Disease and Raised Levels of Thyroid Peroxidase Antibodies. J Matern Fetal Neonatal Med. 19: 817-822; 2006.
82. **Mandel SJ, Cooper DS.** The use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation. J Clin Endocrinol Metab. 86: 2354-2362; 2001.
83. **Refetoff S.** *Thyroid Hormone Resistance Syndromes* [en línea] Revisión 28 septiembre 2004 [consultado: 7 de Abril del 2009] Disponible en la URL www.thyroidmanager.org/chapter16/16d-text.htm
84. **Boemer F, Bours V, Schoos R, Hubert P, Rozet E.** Analytical validation based on total error measurement and cut-off interpretation of a neonatal screening TSH-immunoassay. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci .877: 2412-2417; 2009.
85. **American Academy of Pediatrics (AAP).** Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. Pediatrics. 80: 745-749; 1987.
86. **Velandrino NA, Romero Medina A.** Normas APA (American Psychological Association) sobre material numérico, estadístico y matemático. [en línea] Extracto adaptado de APA (2001). Publication manual of the American Psychological Association. (5th ed). Washington, DC: American Psychological Association [consultado: 14 de Agosto del 2009] Disponible en la URL www.um.es/analesps/apaestad/index.html.

87. **Kurinczuk JJ, Cogger C, Lewis B.** Congenital Hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Paediatr Child Health.* 38: 187-192; 2002.
88. **Waller DK, Anderson JL, Lorey F.** Risk Factors for Congenital Hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology.* 62: 36-41; 2000.
89. **Tahirovic H, Toromanovic A.** Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Federation of Bosnia and Herzegovina: eight years' experience. *Eur J Pediatr.* 168: 629-631; 2009.
90. **Harris KB, Pass KA.** Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* 91: 268-277; 2007.
91. **Olivieri A and the Study Group for Congenital Hypothyroidism.** The Italian National Register of Infants with Congenital Hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of Congenital Hypothyroidism. *Riv Ital Pediatr.* 35: 2; 2009.
92. **Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC.** A 7 year experience with low blood TSH cutoff levels for Neonatal Screening reveals an unsuspected frequency of Congenital Hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 71: 739-745; 2009.
93. **Loeber JG.** Neonatal Screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherint Metab Dis.* 30: 430-438; 2007.
94. **Rendón-Macias ME, Morales-Garcia I, Huerta-Hernandez E, Silva –Batalla A, Villasis –Keever MA.** Birth prevalence of Congenital Hypothyroidism in México. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 22: 478-485; 2008.
95. **Gonzalez VG, Santucci ZC, Pattin J, Apezteguía M, Borrajo G.** Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.445 niños evaluados en diez años de experiencia. *Arch Argent Pediatr.* 105: 390-397; 2007.
96. **Korana M, Pearce MS, Avis E, Turner S, Cheetham T.** TSH levels in Relation to Gestation, Birth Weight and Sex. *Horm Res.* 72: 120-123, 2009.
97. **Pryce RA, Gregory JW, Warner JT, John R, Bradley D, Evans C.** Is the threshold level for screening for congenital hypothyroidism too high? An audit of clinical evaluation, confirmatory diagnostic tests and treatment infants with increased blood spot thyroid-stimulating hormone concentrations identified on newborn blood spot screening in Wales. *Arch Dis Child.* 92: 1048; 2007.

98. **Korana S, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheetham T.** Difficulties in selecting an appropriate neonatal TSH screening threshold. *Arch Dis Child.* 95:169-173; 2010.
99. **Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL, Price GJ, Halliday JL, Wolfe R.** Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening program, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 14: 1597-1610; 2001.
100. **Chace, D.H, Singleton, S, DiPerna, J, Aiello, M.; Foley T.** Rapid metabolic and newborn screening of thyroxine (T-4) from dried blood spots by MS/MS. *Clin Chim Acta.* 403: 178-183; 2009.
101. **Chan LY, Leung TN, Lau TK.** Influences of perinatal factors on cord blood thyroid stimulating hormone level. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 80: 1014-1018; 2001.
102. **Leonardi D, Polizzotti N, Carta A, Gersomino R, Sava L, Vigneri R, Calaciuria F.** Longitudinal Study of Thyroid Function in Children with Mild Hyper-thyrotropinemia at Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 2679-2685; 2008.
103. **Lao TT, Panesar NS.** Neonatal Thyrotrophin and mode de delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 97: 863- 864; 1990.
104. **Vulsma T, Gons MH, Jand JM.** Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N Engl J Med.* 321: 13-16; 1989.
105. **Glinoeer D, Fernandez Soto M, Bourdoux P, Lejeune B, Delage F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, Nayer P.** Pregnancy in Patients with Mild Thyroid Abnormalities: Maternal and Neonatal Repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 73: 421-427; 1991.
106. **Hadoww JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ.** Maternal Thyroid Deficiency During Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N Engl J Med.* 341: 549-555; 1999.
107. **Brent GA.** Editorial: Diagnosing Thyroid Dysfunction in Pregnant Women: Is case Finding Enough? *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 39-41; 2007.
108. **Maquet E, Costagliola S, Parma J, Christophe Hobertus C, Oligny LL, Fournet JC, Robitaille Y, Vuissoz JM, Payot A, Laberge S, Vassart G, Van Vliet G, Delad y J.**

- Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de novo heterozygous mutation in the TTF1/NKX2,1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 197-203; 2009.
109. **Balzaretti M, Kozak A, Fernandez Gianotti T, Alonso G, Jenik A, Day PF.** Pesquisa de hipotiroidismo congénito: resultados de dieciocho años de trabajo ininterrumpido en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Hosp. Ital BAires.* 28: 57-62, 2008.
110. **Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK.** Age-dependent cutoff values in screening newborns for Hypothyroidism. *Clin Biochem.* 37: 791-797; 2004.
111. **Homburger HA, Hewan-Lowe K.** Predictive Values of Thyroxine, Thyrotropin, and Triiodothyronine Concentrations in Serum. *Clin Chem.* 25: 689-674; 1979.
112. **Chiesa AE, Prieto LB, Papendieck P, Gruñeiro-Papendieck L.** Thyroid disorders detected through primary congenital hypothyroidism (CH) neonatal screening. *Horm Res.* 72: 169; 2009.
113. **Kreisner E, Vargas P, Stein A, Gross JL, Guerreiro Moreira MD, Goldbeck AS.** A Strategy to Avoid Missed Cases in a Brazilian Neonatal TSH Screening Programs for Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 22: 443-448; 2009.
114. **Calaciura, F, Motta R, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R.** Subclinical hypothyroidism in early childhood: A frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 3209-3214; 2002.
115. **Oken E, Braverman LE, Platek D, Nitchell ML, Lee SL, Pearce EN.** Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 497-503; 2009.
116. **Krude H.** Thyroid. Yearbook of Pediatric Endocrinology 1ª Ed. Switzerland. Carel JC and Hochberg Z (eds) 436-437; 2009.
117. **Soldin OP, Jang M, Guo T, Soldin SJ.** Pediatric Reference Intervals for Free Thyroxine and Free Triiodothyronine. *Thyroid.* 19: 699-702; 2009.
118. **Molinero L.** Estimación de intervalos de referencia de variables biológicas. [en línea] Publicado febrero 2004 [consultado: 24 de Septiembre del 2009] Disponible en la URL www.seb-lelba.org/intervalref.htm
119. **Marwaha RK, Tandon N, Desait A, Kanwar R, Grewal K, Aggarwal R, Sastry A, Singh S, Singh S, Ganguly SK, Mani K.** Referente ranges of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol.* 68: 369-374; 2008.

120. **Jensen E, Petersen P, Blabjerg O, Hansen PS, Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L.** Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. Clin Chem Lab Med. 42: 824-832; 2004.
121. **Osti MR, Mathieu S, Botto C, Bezombe M, Calvo ML.** Valores de referencia para TSH (IRMA) y T4 total (RIA) durante el primer mes de vida. [en línea] Revista FABICIB. 1:81-84; 1997. [consultado: 7 de Octubre del 2009] Disponible en la URL <http://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8180/publicaciones/handle/1/712>

ANEXOS

ANEXOS

1. Test de APGAR.

Test de Apgar	Puntuación de 0	Puntuación de 1	Puntuación de 2
El color de la piel	cianosis	acrocianosis	sin cianosis
Pulso (frecuencia)	ausente	<100	> 100
Reflejos	sin respuesta	mueca / llanto débil	buen respuesta
Tono muscular	ninguno	algunos, flexión	movimiento activo
Respiración	ausente	débil o irregular	fuerte

2. Pruebas de chi-cuadrado aplicada a TSH (y) / días de muestra(x).

Estadístico	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	96,689(a)	2	,000
Razón de verosimilitud	106,445	2	,000
Asociación lineal por lineal	86,410	1	,000
N de casos válidos	6.846		

3. Pruebas de chi-cuadrado categoría género / categoría días de muestra.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,296(a)	2	,071
Razón de verosimilitud	5,302	2	,071
Asociación lineal por lineal	,772	1	,380
N de casos válidos	6846		

4. Relación logística entre sexo y días de muestra.

4.1 Codificación para género.

Género		Codificación
Sexo	Varón	,000
	Mujer	1,000

Codificación para TSH

Valor original	Valor interno
TSH < / = 10	0
TSH >10	1

Variables en la ecuación.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	Sexo (1)	-,399	,121	10,894	1	,001	,671
	Días muestra	-,321	,038	69,703	1	,000	,726
	Constante	-1,238	,197	39,669	1	,000	,290

5. Prueba de muestras independientes. TSH.

Estadístico. TSH		GRUPO PROBLEMA	GRUPO TESTIGO
<i>n</i>		300	300
Media TSH		14,97	4,01
Desviación típica		13,42	2,12
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas			
Prueba de muestras independientes	Sig.	Significancia (bilateral)	Diferencia de medias
TSH			Error de la diferencia
			Intervalo de confianza para la diferencia
			Inferior Superior
Se han asumido varianzas iguales	,000	,000	10,9551 ,78456 9,41428 12,4959
No se han asumido varianzas iguales		,000	10,9551 ,78456 9,41145 12,4987

6. Prueba de muestras independientes. Días de muestra.

Días de muestra		GRUPO PROBLEMA	GRUPO TESTIGO			
<i>n</i>		300	300			
Media días		5,58	4,65			
Desviación típica		2,01	1,82			
Prueba de Levene para la igualdad de varianzas						
Prueba muestras independientes	Sig.	Significancia (bilateral)	Diferencia de medias	Error de diferencia	95% Intervalo de confianza	
Días muestra					Inferior	Superior
Se han asumido varianzas iguales	,005	,000	,93	,157	,618	1,235
No se han asumido varianzas iguales		,000	,93	,157	,618	1,235

7. Estadístico de asociación entre TSH y T₄.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	24,111	1	,000		
Corrección por continuidad	19,931	1	,000		
Razón de verosimilitud	14,920	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	24,004	1	,000		
N de casos válidos	226				

8. Relación TSH con tiempo de internación del niño en grupo problema.

8.1 Tabla de contingencia TSH / tiempo de internación en grupo problema.

	Tiempo de internación		
	< 5 días	5 o más días	Total
TSH < 20	37	25	62
TSH > 20	5	8	13
Total	42	33	75

8.2 Pruebas de chi-cuadrado TSH / tiempo de internación en grupo problema.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,963(b)	1	,161		
Corrección por continuidad(a)	1,197	1	,274		
Razón de verosimilitud	1,953	1	,162		
Estadístico exacto de Fisher				,222	,137
Asociación lineal por lineal	1,937	1	,164		
N de casos válidos	75				

9. Regresión logística para confirmar los cruces significativos con TSH en el grupo problema.

9.1 Codificación de las variables categóricas e independiente (TSH)

		Codificación
Sexo	Varón	,000
	Mujer	1,000

Valor original	Valor interno
Menor de 20	0
Mayor de 20	1

9.2 Regresión Logística de variables significativas en el grupo problema.

Variables en la ecuación		Frecuencia	Codificación de parámetros
		(1)	(1)
Antecedentes del parto	Normal o forceps	175	,000
	Cesárea	125	1,000
bebe internado	Si	75	1,000
	No	225	,000
Embarazos	Primaria	167	,000
	Múltipara	133	1,000
Drogas Maternas Tiroideas (1) y (2)	Toma drogas	48	1,000
	No toma drogas	252	,000

10 One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

En cuanto a las técnicas paramétricas las más empleadas se basan en suponer una distribución normal o de Gauss para los datos. En la práctica no es adecuado utilizar directamente el modelo de probabilidad normal, ya que la mayoría de parámetros biológicos suelen alejarse de ese modelo presentando asimetría más o menos marcada, ya sea con colas hacia el lado izquierdo o hacia el lado derecho por lo que una transformación sencilla es suficiente para lograr una variable modificada que sí sigue una distribución de probabilidad normal. Para verificar si los datos siguen o no una distribución normal, se suele utilizar los gráficos de ajuste a una normal, y algún contraste específico para tal fin, como puede ser la *prueba de Kolmogorov-Smirnov*, *prueba de Anderson-Darling*, *prueba de Shapiro-Francia*, *prueba de Shapiro-Wilks*, la *prueba de χ^2* , o la prueba de *Cramer-von Mises*. (116)

		TSH
N		6846
Normal Parameters(a,b)	Mean	4,4200
	Std. Deviation	4,16582
Most Extreme Differences	Absolute	,185
	Positive	,156
	Negative	-,185
Kolmogorov-Smirnov Z		15,292
Asymptotic Significance (2-tailed)		,000

a Test Distribution is Normal

b Calculated from data

11 Área bajo la curva de la población total.

Área bajo la curva ABC ROC	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
1,000	.000	.000	1.000	1.000

12 Área bajo la curva del grupo seleccionado (600RN).

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,998	,002	,000	,994	1,002

13 Intervalos de confianza.

días muestra		N	Media	Desv. típ.
2	TSH	56	6,4480	4,04371
	N válido (según lista)	56		
3	TSH	656	5,0699	3,55302
	N válido (según lista)	656		
4	TSH	1668	4,8207	3,31021
	N válido (según lista)	1668		
5	TSH	1340	4,4076	3,16099
	N válido (según lista)	1340		
6	TSH	1066	3,8992	2,19849
	N válido (según lista)	1066		
7	TSH	922	3,9794	2,26316
	N válido (según lista)	922		
8	TSH	381	4,0864	3,01701
	N válido (según lista)	381		
9	TSH	205	3,7840	2,40906
	N válido (según lista)	205		
10	TSH	154	3,7716	1,98170
	N válido (según lista)	154		
11	TSH	113	3,9048	1,89496
	N válido (según lista)	113		
12	TSH	81	3,9244	2,49188
	N válido (según lista)	81		
13	TSH	52	3,2454	1,74483
	N válido (según lista)	52		
14	TSH	48	3,3769	3,48167
	N válido (según lista)	48		

Se denomina **intervalo de referencia** a una pareja de valores que corresponden a los límites de determinados percentiles de la distribución de probabilidad de los datos, y que son simétricos con respecto a la mediana. A partir de una muestra de n sujetos se trata de estimar un intervalo de referencia de q %, donde frecuentemente q es el 95% o el 90%. Se procede primero a la conversión logarítmica \ln (TSH) y una vez que ya se puede suponer que los datos transformados siguen una distribución de probabilidad normal de forma aceptable, se estiman los percentiles mediante la distribución normal, y después se deshacen las transformaciones, para obtener los límites de referencia en las unidades de los datos. (118)

14 Neonatal Screening in Europa; the situation in 2004. (93).

Table 4 Program statistics for congenital hypothyroidism

	Infants screened	Labs	Method ^a	Cut-off mIU/L	Recall rate (%)	Diagnosis confirmed	Prevalence
Austria	79 022	1	D	15	0.15	27	1:2 927
Belarus	85 561	1	D	25	0.03	9	1:9 507
Belgium Flanders	65 466	3	D	15	0.16	16	1:4 092
Belgium Wallonia	61 994	3	E, R	20–25	0.04	14	1:4 428
Bosnia-Herzegovina	9 763	1	D	20	0.52	0	
Bulgaria	65 141	1	D	15	0.11	24	1:2 714
Croatia	40 273	1	D	n.d.	n.d.	7	1:5 753
Cyprus	8 421	1	D	12	1.02	5	1:1 684
Czech Republic	97 664	2	D	15	0.09	33	1:2 960
Denmark	67 169	1	D	15	0.07	21	1:3 199
Estonia	13 886	1	F	10	0.17	1	1:13 886
France	817 388	22	D,R	20–25	0.1	287	1:2 848
Germany	726 973	15	A, D	15–20	0.13	246	1:2 955
Greece	106 655	1	R	10	1.2	80	1:1 333
Hungary ^b	50 756	1	L	20	0.9	23	1:2 207
Iceland	4 312	1	D	15	n.d.	1	1:4 312
Ireland	62 000	1	D	10	0.8	23	1:2 696
Italy	573 323	23	F, R	7	0.9	328	1:1 748
Latvia	20 340	1	F	10	0.9	6	1:3 390
Lithuania	29 153	1	E,F	20	0.26	3	1:9 718
Luxembourg	5 652	1	A	15	0.12	4	1:1 413
Malta	3 887	1	n.d.	11	8	1	1:3 887
Moldova ^c							
Netherlands ^d	194 781	5	A	10	0.34	66	1:2 951
Norway	57 285	1	D	8	1.45	n.d.	n.d.
Poland	354 973	8	L	15	0.04	115	1:3 087
Portugal	108 564	1	D	20	0.06	43	1:2 525
Russia	1 305 778	48	D	20	0.1–0.2	421	1:3 102
Scotland	54 612	1	A	8	0.159	19	1:2 874
Serbia	57 018	1	D	15	0.22	19	1:3 001
Slovakia	52 293	1	I	10	0.56	15	1:3 486
Slovenia	18 249	1	D	8	0.75	6	1:3 042
Spain	452 125	20	A,D	10	0.38	235	1:1 924
Sweden	101 450	1	D	20	0.033	32	1:3 170
Switzerland	75 842	2	D	15–25	n.d.	17	1:4 461
Ukraine	27 099	3	n.d.	20	0.26	8	1:3 387
Wales	32 097	1	n.d.	5	0.3	18	1:1 783
Total	5 886 965					2 173	1:2 709

^aMethods:

A = AutoDelfia;

D = Delfia;

E = ELISA;

F = FIA; I = ILMA;

L = LIA; R = RIA.

^bHungary: 2001 data.

^cMoldova : no screening

in 2004.

^dNetherlands: primary

screening for T₄, TSH

in lowest 20%.

15 Casos excluidos.

Uno de los criterios de exclusión considerados al seleccionar la población en estudio es los RN cuyas determinaciones fueron realizadas luego de los 20 días de vida, este grupo reúne un total de 64 niños cuya media de TSH es de 3,39 $\mu\text{U/ml}$ con un rango de 0,88 a 8,69, ninguno de ellos tuvo diagnóstico de HC. Otro grupo también excluido fueron los prematuros extremos en quienes tampoco se detectó HC. El tercer grupo incluye los niños con TSH menores de 0,50 $\mu\text{U/ml}$ en quienes cuando se repitió el laboratorio fue normal, solo dos RN tuvieron un hipertiroidismo transitorio cuyas madres eran hipertiroideas.

Carta de aprobación del protocolo por el HP Cba.

Adjunto

Certificación de consulta al registro de pezquisa neonatal de Cba.

Adjunto

ABREVIATURAS y GLOSARIO

Según orden de aparición

OMS: Organización Mundial de la Salud

HC: Hipotiroidismo Congénito

TSH: Tirotrófina Hipofisaria

T4: Tiroxina

RN: recién nacido

RIA: radioinmunoensayo

TBG: Tiroglobulinas ligadoras

Curvas ROC: Receiver Operating Characteristic.

Cut-off: punto o línea de corte

Técnicas de spots = técnica de recolección en papel de filtro

RIA: Radioinmunoensayo

DELFIA: Inmunoensayo por fluorescencia

VPP: Valor predictivo positivo

T student: prueba estadística de diferencia de medias

TBG: Tiroglobulina

DS: Desviación Estándar

T4 l: T4 libre

T3 l : T3 libre

T3: Tri-iodotironina

T3 r: Tri-iodotironina reversa

IFMA: inmunofluorométrico Delfia Wallac

IMx hTSH : inmunofluorescencia

IMAs: ensayos inmunométricos

MAbs : ensayos por anticuerpos monoclonales anti-TSH

ISD IRMA: Inmunorradiométrico

IRMA: inmunorradiométricos

IEMA: inmunoenzimométricos

ICMA: inmunoquimiluminimétricos
 TRabs: Anticuerpos Inhibidores de TSH
 HT: Hormonas tiroideas
 TRH: Factor liberador de TSH
 RHT: Tejido blanco para Hormonas Tiroideas
 HP Cba: Hospital Privado de Córdoba
 HCl: Historia Clínica
 FNac: Fecha de Nacimiento
 FExt: Fecha de la extracción de sangre
 T21: Trisomía 21
 ES: Enfermedades Severas
 MH+: madre hipotiroidea
 MH-: Hipertiroidioidea
 AcTPO(+): Anticuerpos Antiroides Antiperoxidasa positivos
 ED: Efecto de drogas
 ETY: Exposición tópica al yodo
 Tc 99: Tecnecio 99
 Vs: versus, opuesto, contrario
 FVP: fracción de verdaderos positivos FFP: fracción de falsos positivos
 1-FFP: uno menos la fracción de falsos positivos
 VN: Verdaderos negativos (sanos) VP: Verdaderos positivos (enfermos)
 FP: Falsos positivos (prueba positiva, pero es sano) FN: Falsos negativos (prueba negativa, pero es enfermo)
 S y E: Sensibilidad y Especificidad
 ABC ROC: área bajo la curva
Glosario de términos estadísticos:
 X_1, X_2, \dots, X_n = Muestra poblacional
 μ = Media poblacional
 σ = Desvío estándar poblacional. El término *desviación estándar* fue incorporado a la estadística por Karl Pearson en 1894. Se puede obtener tomando la raíz cuadrada positiva de la varianza
 σ^2 = Varianza. La varianza representa la media aritmética de las desviaciones con respecto a la media elevada al cuadrado
 \bar{X} = Media de la muestra
 S^2 = Varianza de la muestra Si prestamos atención sólo a una muestra de la población, obtenemos en su lugar la varianza muestral
 S = Desvío estándar de la muestra
 θ = Parámetro o valor a estimar
 B = Coeficiente (función) que se estima.
 $E.T.$ = Desviación estándar de ese coeficiente estimado (B)
 Wald = surge de hacer el cuadrado del cociente entre B y $E.T.$, y es uno de los estadísticos utilizados para probar la hipótesis $B=0$.
 gl = son los grados de libertad que en caso de variables dicotómicas o continuas es 1, pero en caso de variables con k categorías (más de 2) los grados de libertad serán $k-1$.
 $Sig.$ = es el p valor o valor de significación, a partir del cual definimos si el valor de B es significativamente distinto de cero, para eso sig debe ser menor que 0,05 (si ese es el nivel de error que vamos a fijar)
 $Exp(B)$ = es el número e elevado al valor de B , y este resultado es el que se interpreta.

