

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EVALUACIÓN DE LA PRUEBA DE TAMIZAJE DE
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO EN NEONATOS
DE COSTA RICA, SEGÚN PROTOCOLO ACTUAL.
ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO ENTRE LOS
AÑOS 2015 Y 2017.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología
para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología

ALEJANDRO COB GUILLÉN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2019

Dedicatoria

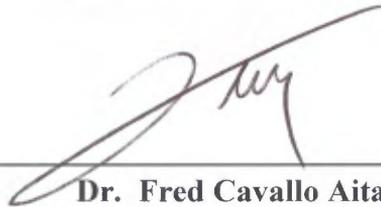
A mi familia y abuelos por toda la formación humana que me permitió obtener este sueño.
Por todo el apoyo y acompañarme estos años.

Agradecimientos

Al Dr. Alejandro Cob Sánchez, coordinador de la Unidad de Posgrado de Endocrinología, UCR, a los (a) Coordinadores de la Unidad de Posgrado de Endocrinología en los respectivos hospitales, a todos los Asistentes de Endocrinología de los hospitales donde me ayudaron en mi formación, por sus enseñanzas y apoyo. Al Dr. Fred Cavallo y a la Dra. Agnes Rodríguez como subinvestigadores del estudio. A mis compañeros de residencia por el apoyo y su amistad.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología.”

**Decano Dr. Álvaro Morales Ramírez
Sistema de Estudios de Posgrado**



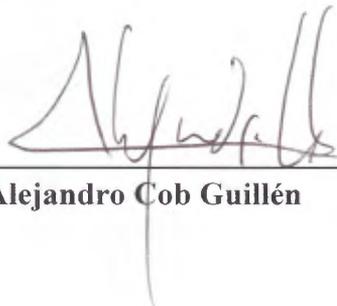
**Dr. Fred Cavallo Aita
Director de Tesis**



**Dr. Alejandro Cob Sánchez
Asesor de Tesis**



**Dr. Alejandro Cob Sánchez
Director
Programa de Posgrado en Endocrinología**



Alejandro Cob Guillén

Tabla de contenido

Resumen.....	vii
Abstract.....	ix
Lista de Cuadros.....	xi
Lista de Gráficos.....	xiv
Lista de Abreviaturas.....	xviii
Introducción.....	1
Marco Teórico.....	4
Embriogénesis.....	4
Anatomía.....	4
Fisiología.....	5
Hipotiroidismo Congénito.....	5
Incidencia.....	6
Etiología.....	6
Disgenesia Tiroidea.....	7
Resistencia a TSH.....	7
Desórdenes en la síntesis y secreción de hormona tiroidea.....	7
Otras etiologías menos frecuentes.....	8
Hipotiroidismo transitorio.....	8
Manifestaciones Clínicas.....	9
Diagnóstico.....	9
Tratamiento.....	10
Pronóstico.....	11
Protocolo de Tamizaje Neonatal por Hipotiroidismo Congénito.....	12
Características del Estudio.....	14
Objetivos.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
Diseño del estudio y recolección de casos.....	14
Aspectos Bioéticos.....	15
Criterios de Inclusión.....	15
Criterios de Exclusión.....	15
Mediciones y Estimaciones.....	16
Análisis Descriptivos.....	16

Análisis Analíticos	16
Resultados	17
Características descriptivas de la población	17
Año de nacimiento	17
Peso al nacer	20
Edad Gestacional	22
Relación entre la edad gestacional y el peso al nacer	24
Resultados de Prueba de Tamizaje	28
Distribución de los resultados	28
Distribución de los resultados por año	37
Distribución de la población dentro del tamizaje	47
Relación entre peso al nacer y el resultado de la prueba de tamizaje	51
Relación entre las semanas de gestación y el resultado de la prueba de tamizaje	55
Resultados de la prueba de tamizaje	57
Relación entre los resultados de la prueba de tamizaje y el diagnóstico definitivo por HC primario	58
Evaluación de la prueba de tamizaje	60
Edad cronológica en la primera valoración clínica en el Servicio de Endocrinología	72
Resultados TSH sérico en la primera valoración clínica	77
Resultados de T4 libre en la primera valoración clínica	79
Relación entre TSH y T4 libre en la primera valoración clínica	81
Estudios complementarios	84
Diferencia entre valores de primer tamizaje y segundo tamizaje	90
Edad cronológica al inicio de tratamiento	94
Relación entre la edad cronológica de la primera valoración en endocrinología y la edad al inicio del tratamiento	98
Evolución clínica	102
Discusión	103
Limitaciones del estudio	107
Conclusiones	107
Bibliografía	109
Anexos	112

Resumen

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es una de las principales causas de discapacidad intelectual a nivel mundial. El tamizaje neonatal por HC ha hecho posible la prevención de esta discapacidad, al permitir el inicio del tratamiento de forma oportuna. La principal causa es el hipotiroidismo primario, por disgenesia tiroidea. La incidencia ha ido en aumento debido a mayor detección, asociado a mejoría de las técnicas y a disminución del valor de corte para detectar niños enfermos en el tamizaje. Con esto, se ha aumentado el diagnóstico de niños con HC leve o subclínico, que aún es controversial, si este grupo presentará deficiencia cognitiva si no se inicia tratamiento de forma temprana.

En Costa Rica, el protocolo tamizaje neonatal nacional por HC consta de 3 etapas. Con valores de corte en cada prueba para definir si un paciente requiere valoración por el servicio de endocrinología, si requiere siguiente prueba de tamizaje, o si se descarta y no requiere otra prueba. No hay registros nacionales de rendimiento de la prueba. Este estudio está diseñado para evaluar el rendimiento de la prueba de tamizaje nacional.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de registros médicos. Se trabaja con población total de niños tamizados entre 2015-2017. Se hace análisis descriptivos y análisis analíticos de variables, y se determina sensibilidad y especificidad de la prueba.

Resultados

Se incluyeron 204,241 niños tamizados en el estudio, y 145 niños referidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños (HNN) para el análisis. La población abarca el 97% de los nacimientos en estos 3 años. La tasa de detección por una primera prueba alterada es de 0.3%. La proporción de detección se mantuvo independiente del peso al nacer y edad gestacional. De los niños referidos al Servicio de Endocrinología por el tamizaje positivo se le confirmó el diagnóstico de HC a 73%, para una incidencia nacional 1/1926. La proporción de niños positivos en el tamizaje fue independiente del peso al nacer y edad gestacional. De los niños con HC, 45.3% fueron referidos luego de la primera prueba

de tamizaje, 52.8% luego de la segunda prueba de tamizaje y 1.9% luego de la tercera prueba de tamizaje. El análisis de la prueba de tamizaje mostró alta sensibilidad y especificidad, con precisión diagnóstica arriba de 90%, excepto la tercera prueba de tamizaje.

Conclusiones

La cobertura del tamizaje neonatal nacional se extiende a casi toda la población. La especificidad de la prueba está dentro de los estándares internacionales. La incidencia de HC en Costa Rica es similar a la reportada en la literatura. Con el corte de detección actual no es necesario realizar una segunda evaluación a niños con bajo peso al nacer y pretérmino. La tercera prueba de tamizaje tiene un bajo rendimiento, no mejora significativamente la detección de niños con HC y retrasa la evaluación clínica por el endocrinólogo. El pronóstico de los niños con HC tratados es excelente, sin evidencia de déficit cognitivo severo.

Abstract

Introduction

Congenital hypothyroidism (CH) is one of the leading causes of intellectual impairment worldwide in infancy. The newborn screening has been able to prevent this mental disability, by a prompt initiation of therapy. The main etiology is primary hypothyroidism, by a defect in thyroid gland formation. Over the last years the incidence of HC has been increasing, mainly by lowering the screening cut-off level that leads to detection of milder cases. There is conflicting evidence if children with mild CH without treatment may develop neurological impairment in the future.

Costa Rican newborn screening program is divided in three stages. Each test has different cut-off values to determine if the newborn needs a clinical evaluation by an endocrinologist, needs another screening test or rules out hypothyroidism. Up to date, a statistical evaluation of our newborn screening program performance has not been done yet.

Methodology

It is an observational, descriptive, retrospective study, based on medical records. The study includes the total population of screened newborns from 2015 to 2017. Descriptive analysis and analytical analysis of variables are done, and test's sensitivity and specificity are determined.

Results

The study analyses 204.241 screened newborns, and 145 children referred to the Endocrinology Department of the National Children Hospital. This population represents 97% of births in these 3 years. The recall rate for a first positive test is 0.3%. Detection rate remained independent of birth weight and gestational age. Congenital hypothyroidism was confirmed in 73% of children referred to the Endocrinology Department because of a positive screening. Incidence is 1/1926 births. Detection rate was independent of birth weight nor gestational age. 45.3% of children diagnosed with CH were detected after the first screening test, 52.8% after the second screening test and 1.9% after the third screening test. Screening test analysis showed high sensitivity and specificity, with diagnostic accuracy above 90%, except for the third screening test.

Conclusion

The coverage of the national neonatal screening program extends almost to the entire population. Our test specificity is within international standards. Incidence of CH in Costa Rica is similar to that reported in medical literature. With current detection cut-off level, there is no need of performing a second mandatory evaluation to preterm and low weight newborns. The third screening test has a low performance rate, does not improve detection of children with CH significantly, and delays clinical evaluation by the endocrinologist. Prognosis of treated children with CH is excellent, with no evidence of severe cognitive deficit.

Lista de Cuadros

Cuadro 1: Porcentaje de cobertura de niños tamizados por sexo y año. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	18
Cuadro 2: Porcentaje de cobertura de las pruebas de tamizaje por provincia. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	19
Cuadro 3: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH para cada prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	30
Cuadro 4: Estadísticas descriptivas de los valores TSH para cada prueba de tamizaje realizada, en los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología, HNN años 2015 a 2017.	31
Cuadro 5: Pruebas de normalidad para los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje por medio de la prueba Shapiro-Francia.	36
Cuadro 6: Pruebas de normalidad de los valores TSH de las pruebas de tamizaje de los niños referidos por HC por medio de la prueba Shapiro-Francia.	36
Cuadro 7: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje año 2015 a 2017.	39
Cuadro 8: Estadísticas descriptivas de los valores TSH de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n=145 niños)	41
Cuadro 9: Estadísticas descriptivas de los valores totales de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	41
Cuadro 10: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)	43
Cuadro 11: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH del total de la tercera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.	44
Cuadro 12: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la tercera prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN año 2015 a 2017. (n = 10 niños)	46
Cuadro 13: Relación entre el peso al nacer (g), el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. ..	52
Cuadro 14: Relación entre las semanas de gestación, el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.	56
Cuadro 15: Relación entre la condición real de los pacientes y el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	61
Cuadro 16: Reporte de la sensibilidad y especificidad para el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.	62
Cuadro 17: Parámetros diagnósticos del valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.	62

Cuadro 18: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la primera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	63
Cuadro 19: Reporte de la sensibilidad y especificidad para la primera prueba de tamizaje agrupada. Estudio de tamizaje por hipotiroidismo congénito. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	65
Cuadro 20: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 1 y 2, para la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	65
Cuadro 21: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 2 y 3, para la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	66
Cuadro 22: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	67
Cuadro 23: Reporte de la sensibilidad y especificidad para la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	68
Cuadro 24: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 1 y 2, para la segunda prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	68
Cuadro 25: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 2 y 3, para la segunda prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	69
Cuadro 26: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	70
Cuadro 27: Reporte de la sensibilidad y especificidad para la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	71
Cuadro 28: Parámetros diagnósticos de la tercera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.	71
Cuadro 29: Estadísticas descriptivas de la edad a la primera valoración por el Servicio de Endocrinología de los niños al realizarles el examen, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2018. (n = 141 niños)	74
Cuadro 30: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	76
Cuadro 31: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	76
Cuadro 32: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología, según cantidad de pruebas de tamizaje 2 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	77
Cuadro 33: Estadísticas descriptivas del TSH sérico, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2017. (n = 145 niños)	79
Cuadro 34: Estadísticas descriptivas del T4 libre en la valoración clínica, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	81
Cuadro 35: Estadísticas descriptivas de los valores de tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	85
Cuadro 36: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	87

Cuadro 37: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-microsomal, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	89
Cuadro 38: Estadísticas descriptivas de las pruebas de tamizaje 1, 2 y la diferencia en los niños referidos por un tamizaje positivo, según diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	92
Cuadro 39: Estadísticas descriptivas del diagnóstico de HC y la diferencia entre el tamizaje 1 y el 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	93
Cuadro 40: Estadísticas descriptivas de la edad de los niños al iniciar el tratamiento, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2018. (n = 101 niños)	95
Cuadro 41: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	97
Cuadro 42: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	97
Cuadro 43: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje 2 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	98
Cuadro 44: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, si tuvieron una prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	99
Cuadro 45: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron dos pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	101
Cuadro 46: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron tres pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	102

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Número de niños tamizados, nacimientos y porcentaje de cobertura. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	18
Gráfico 2: Distribución en porcentaje de la población analizada por tamizaje positivo por HC según año. Servicio de Endocrinología del HNN año 2015 a 2017. (n = 145 niños)	20
Gráfico 3: Relación entre el peso al nacer (g) agrupado y el año de realización de la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	21
Gráfico 4: Relación entre el peso al nacer (g) agrupado y el año de nacimiento, de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños).....	22
Gráfico 5: Relación entre la edad gestacional (semanas) agrupada y el año de realización de la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	23
Gráfico 6: Relación entre la edad gestacional (semanas) agrupada y el año de nacimiento, de los niños referidos por HC en tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 144 niños).....	24
Gráfico 7: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g) en el 2015 cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.....	25
Gráfico 8: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g) en el 2016 cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.....	26
Gráfico 9: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g) en el 2017 cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.....	27
Gráfico 10: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g), según año, de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 144 niños).....	28
Gráfico 11: Estadísticas descriptivas de los valores TSH para cada prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	29
Gráfico 12: Estadísticas descriptivas de los valores TSH para cada prueba de tamizaje realizada en los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología, HNN años 2015 a 2017.....	30
Gráfico 13: Histograma de frecuencias de los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 1. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	32
Gráfico 14: Histograma de frecuencias para los valores de TSH menores o iguales a 30 mU/L en la prueba de tamizaje 1. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.....	33
Gráfico 15: Histograma de frecuencias de los valores TSH de la prueba de tamizaje 1, de los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n=145 niños)	33
Gráfico 16: Histograma de frecuencias de los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 2. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	34
Gráfico 17: Histograma de frecuencias de los valores TSH de la prueba de tamizaje 2, de los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)	34
Gráfico 18: Histograma de frecuencias de los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 3. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	35
Gráfico 19: Histograma de frecuencias de los valores TSH de la prueba de tamizaje 3, de los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 10 niños)	35

Gráfico 20: Número de pruebas de tamizaje realizadas, según año de nacimiento del total de niños. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	37
Gráfico 21: Número de pruebas de tamizaje realizadas, según año de nacimiento de los niños referidos por HC en la prueba tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños).....	38
Gráfico 22: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje año 2015 a 2017.....	39
Gráfico 23: Estadísticas descriptivas de los valores TSH de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de nacimiento de los niños referidos por HC en la prueba tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN año 2015 a 2017. (n = 145 niños)	40
Gráfico 24: Estadísticas descriptivas de los valores totales de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.....	42
Gráfico 25: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)	43
Gráfico 26: Estadísticas descriptivas de los valores totales de TSH de la tercera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje año 2015 a 2017.....	44
Gráfico 27: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la tercera prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 10 niños)	45
Gráfico 28: Distribución por categorías del total de valores de TSH agrupados en la primera prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	46
Gráfico 29: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal sometidos a la primera prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños).....	47
Gráfico 30: Distribución por categorías del total de valores de TSH agrupados en la segunda prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.	48
Gráfico 31: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal sometidos a la segunda prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños).....	49
Gráfico 32: Distribución por categorías del total de valores de TSH agrupados en la tercera prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.....	50
Gráfico 33: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal sometidos a la tercera prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 10 niños).....	50
Gráfico 34: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal en las tres pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños).....	51
Gráfico 35: Relación entre el peso al nacer (g), el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. ...	54

Gráfico 36: Relación entre las semanas de gestación, el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.	55
Gráfico 37: Distribución absoluta y relativa de niños referidos por un tamizaje positivo por HC a los que se les confirmó el diagnóstico. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	57
Gráfico 38: Relación entre el diagnóstico definitivo y el año de nacimiento del niño. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2018.....	58
Gráfico 39: Relación entre diagnóstico de HC y el resultado de la prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	59
Gráfico 40: Relación entre la condición real de los pacientes y el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	61
Gráfico 41: Curva ROC para el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.....	63
Gráfico 42: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la primera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	64
Gráfico 43: Curva ROC para la primera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.....	66
Gráfico 44: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	67
Gráfico 45: Curva ROC para la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.....	69
Gráfico 46: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.	70
Gráfico 47: Curva ROC para la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.....	72
Gráfico 48: Histograma de frecuencias de la edad a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	73
Gráfico 49: Estadísticas descriptivas de la edad a la primera valoración por el Servicio de Endocrinología de los niños al realizarles el examen, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 141 niños)	74
Gráfico 50: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la valoración de Endocrino, según cantidad de pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	75
Gráfico 51: Histograma de frecuencias de los valores de la prueba de TSH sérico en la valoración clínica. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	78
Gráfico 52: Estadísticas descriptivas del TSH sérico, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 145 niños)	79
Gráfico 53: Histograma de frecuencias de los valores de T4 libre en la valoración clínica. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	80
Gráfico 54: Estadísticas descriptivas de los valores de T4 libre en la valoración clínica, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	81
Gráfico 55: Diagrama de dispersión entre los valores de T4 libre y los valores de TSH de la primera valoración clínica. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 145 niños).....	82

Gráfico 56: Diagrama de dispersión entre los valores de T4 libre y los valores de TSH (sin los 4 valores extremos). Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 141 niños)	83
Gráfico 57: Histograma de frecuencias de los valores de la tiroglobulina. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	84
Gráfico 58: Estadísticas descriptivas de los valores de tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	85
Gráfico 59: Histograma de frecuencias de los valores de la anti-tiroglobulina. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2017.....	86
Gráfico 60: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	87
Gráfico 61: Histograma de frecuencias de los valores de anticuerpos anti-microsomal. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2017.....	88
Gráfico 62: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-microsomal, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)	89
Gráfico 63: Hallazgos del Ultrasonido según año de nacimiento de los niños. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 99 niños)	90
Gráfico 64: Diferencia entre los valores de TSH entre la PT2 con PT1, según condición de enfermedad. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.	91
Gráfico 65: Estadísticas descriptivas de las pruebas de tamizaje 1, 2 y la diferencia en los niños referidos por un tamizaje positivo, según diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	92
Gráfico 66: Relación entre el resultado diagnóstico de HC y la diferencia entre el tamizaje 1 y el 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.	93
Gráfico 67: Histograma de frecuencias de la edad al inicio del tratamiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	94
Gráfico 68: Estadísticas descriptivas de la edad (días) de los niños al inicio del tratamiento, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 101 niños)	95
Gráfico 69: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	96
Gráfico 70: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron una prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	99
Gráfico 71: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron dos pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	100
Gráfico 72: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron tres pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.....	101
Gráfico 73: Desarrollo psicomotor según año de nacimiento de los niños. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 100 niños)	102

Lista de Abreviaturas

- Coeficiente intelectual: IQ
- Congenital hypothyroidism: CH
- Hipotiroidismo congénito: HC
- Hospital Nacional de Niños: HNN
- Levotiroxina: LT4
- Tiroglobulina: Tg
- Tirotropina: TSH
- Tiroxina: T4
- Triyodotironina: T3.
- Ultrasonido: US

Introducción

La hormona tiroidea es crítica para el crecimiento y desarrollo cerebral normal. El hipotiroidismo en la infancia es de las principales causas de discapacidad intelectual a nivel mundial.¹ El tamizaje neonatal por hipotiroidismo congénito (HC) ha hecho posible la prevención de estas discapacidades. En las últimas décadas, se ha incrementado la prevalencia de HC alrededor del mundo,² probablemente debido a una mayor detección. El primer programa de tamizaje exitoso fue demostrado en Canadá en 1973,³ a partir de ahí se ha implementado en múltiples sociedades. A diferencia de muchos países donde el tamizaje se restringe a grandes hospitales o a neonatos cuyos padres pueden pagar el estudio, en Costa Rica existe un programa nacional de tamizaje universal, cubierto por la seguridad social.

El feto humano es capaz de producir hormona tiroidea a partir de la semana 20 de gestación.³ En algunas condiciones infrecuentes como defectos en la organogénesis de la glándula tiroidea o errores en la síntesis de hormona tiroidea, el cerebro del feto es protegido por las hormonas tiroideas maternas. Por lo tanto, el tamizaje neonatal de disfunción tiroidea al nacimiento conlleva un excelente pronóstico neurológico de los niños con HC.³ Por lo contrario, se estima que el 8 al 28% de los niños que se detectan clínicamente presentan déficit intelectual severo, definido con coeficiente intelectual menor a 70.⁴

La incidencia de HC a nivel mundial es de 1/4000 niños, mucho mayor que cuando se hace el diagnóstico clínico. En los últimos años ha ido aumentando, debido a mejoras en el proceso de tamizaje y a disminución de los puntos de corte de detección.¹

La mayoría de los niños con HC se debe a un desarrollo anormal de la glándula. La disgenesia tiroidea representa el 85% de todas las causas de HC, usualmente es aislada y no sindrómica. Los tres tipos de disgenesia son tiroidea ectópica, hipoplásica o atirosis. La ectopia tiroidea engloba el 60% de estos casos. Entre otras causas frecuentes, se encuentra la dishormonogénesis por deficiencias enzimáticas, de transportadores u otros factores requeridos para la síntesis de hormona tiroidea, de igual forma de presentación aislada.³

Existen formas transitorias de HC, por presencia de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH, déficit de yodo fetal, exceso de yodo materno, entre otras.

El tamizaje del HC es complicado por los grandes cambios en los niveles TSH en el primer mes luego del nacimiento. La magnitud de estos cambios es difícil de interpretar, por lo cual es importante tener niveles de corte locales. Los cambios más significativos son:

- Aumento del 50% de tiroxina (T4) total, con un pico a los 7 días y luego se estabiliza a los 28 días en el nivel de adulto.³
- Aumento gradual de 3 o 4 veces los niveles de triyodotironina (T3) total, hasta alcanzar los niveles de adulta a los 28 días.³
- Un incremento abrupto del TSH en las primeras 6 horas posterior al parto, seguidos por una caída brusca en los primeros 7 días, con posterior descenso gradual.³

Por estas variaciones, el tiempo óptimo para realizar el tamizaje probablemente deba ser a la primera semana de nacido. Sin embargo, por lo difícil en la recolección de las muestras, en muchos países se realiza en los primeros 2 a 5 días de nacido, previo al egreso hospitalario del niño. En caso de salidas tempranas de partos vaginales no complicados, se puede tomar muestras de cordón umbilical⁵. Muestras recolectadas en las primeras 48 horas de nacido conllevan a mayor tasa de falsos positivos.

La forma más práctica de recolección de muestras es mediante la toma de gota de sangre del talón en papel filtro. Estas muestras son analizadas, midiendo el TSH, el cual es más sensible que la medición de T4 total, como se hacía previamente. Este método es el más utilizado en países occidentales, y es el recomendado en la gran mayoría de guías internacionales. La mayor desventaja es la falta de capacidad diagnóstica de hipotiroidismo central, el cual tiene una incidencia de 1/45,000 nacidos vivos.⁶

Otras dificultades para un diagnóstico correcto aparecen en condiciones donde hay un retraso en el aumento de TSH como en bebés pretérmino y bebés con bajo peso al nacer. En estos grupos de niños, al igual que en neonatos agudamente enfermos, se recomienda un segundo tamizaje. En niño pretérmino con bajo peso al nacer (<1500g), y más frecuentemente aún en bajo peso extremo (<1000g), el aumento de TSH se puede retrasar, evidenciándose alrededor del día 22 de nacido. Por lo anterior, un único tamizaje al día 2-4 podría fallar.^{1,7} Algunos protocolos de tamizaje realizan una primera medición a los 2-4 días, y un segundo tamizaje a los 15-30 días en niños nacidos con menos de 33 semanas de

gestación o peso al nacer menor de 2000g.¹ La incidencia de hipotiroidismo congénito permanente en este grupo es menor que la de los niños con adecuado peso al nacer.¹

Existen varios argumentos para definir un corte más bajo de TSH, en busca de aumentar la tasa de detección. Al bajar el nivel de corte, aumentaríamos el número de niños tratados por HC, y así podríamos mejorar salud y desarrollo. También es útil en la detección de HC en niños con bajo peso o pretérmino, en quienes la elevación de TSH es más tardía. Contrario al argumento anterior, se ha visto que no toda elevación de TSH requiere tratamiento, debido a que el pronóstico neurológico de niños con elevaciones menores de TSH no mejora con el tratamiento. Además, el sobre tratamiento podría asociarse a más complicaciones.⁷

Este trabajo busca definir un adecuado protocolo de tamizaje mediante el análisis con métodos estadísticos válidos, acorde al comportamiento de nuestra población.

Marco Teórico

La disfunción tiroidea y las anomalías anatómicas de la tiroides están entre las patologías más frecuentes de las glándulas endocrinas. Su función es vital para mantener múltiples procesos metabólicos y para el desarrollo normal en los niños. La alteración en la producción normal de hormonas conlleva consecuencias severas en la cognición, que muchas veces, pese a su tratamiento, si se inicia de forma tardía van a ser irreversibles.⁶ A la hora de abordar un paciente con sospecha de disfunción tiroidea hay que tomar muchos factores relacionados con la producción hormonal normal, expuestos a continuación.

Embriogénesis

La glándula tiroides aparece como una proliferación epitelial en el piso de la faringe, entre el tubérculo impar y la cópula, en un sitio que en una etapa posterior corresponde al agujero ciego. Posteriormente, la glándula desciende por delante del intestino faríngeo como un divertículo bilobulado. Durante la migración, permanece conectada a la lengua por el conducto tirogloso, que más adelante desaparece. Luego, la glándula tiroides desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos. A la séptima semana, alcanza su situación definitiva delante de la tráquea.⁸

Las futuras células foliculares adquieren la capacidad de producir tiroglobulina (Tg) en una etapa temprana, a los 29 días de gestación, mientras que la capacidad de producir T4 se retrasa hasta la semana 11.⁸ El tratamiento con yodo radioactivo, administrado inadvertidamente a la madre, se acumula en la glándula tiroidea del feto y podría destruirla. El desarrollo y crecimiento de la tiroides no parece depender de la TSH, dado que la capacidad de sintetizar y secretar TSH por la hipófisis no se evidencia hasta la semana 14. Por la maduración del hipotálamo y secreción de hormona liberadora tirotrópica (TRH), a partir de la semana 18 y 26 de gestación, aumentan los niveles de TSH y se mantienen en niveles mayores que el de la madre.⁶

Anatomía

En la edad adulta, la glándula tiroidea es uno de los órganos endocrinos de mayor tamaño, con un peso aproximado de 15 a 20 g. Pero tiene la capacidad de aumentar tamaño, denominado bocio, que puede llegar a un peso de varios cientos de gramos. La glándula está

formada por dos lóbulos de 2 cm de ancho y grueso y 4 cm de longitud, unidos por el istmo de 0.5 cm de grosor y 2 cm ancho y largo. En algunas ocasiones, se puede distinguir un lóbulo piramidal con proyección cefálica desde el istmo. Su irrigación está proporcionada por la arteria tiroidea superior, rama de la arteria carótida externa, y la arteria tiroidea inferior, rama de la arteria subclavia. Las estimaciones de flujo sanguíneo son de 4 a 6 ml/min/g, por encima del aporte sanguíneo renal, y puede aumentar en condiciones como enfermedad de Graves.⁶

Fisiología

Las células foliculares para producir hormona tiroidea requieren la captación de yoduro a través del cotransportador tiroideo de sodio-yoduro, su transferencia al coloide y oxidación por acción de la tiroperoxidasa. El yoduro es ingresado dentro de las células foliculares mediante un transportador ubicado en la membrana basolateral. El transportador de yoduro está enlazado al transporte de sodio, mediante un gradiente químico y eléctrico dependiente de energía. Dentro de la célula, el yoduro rápidamente se moviliza por difusión a la membrana apical, formando vesículas que se secretan al coloide. Dentro de estas vesículas el yoduro se oxida, catalizado por la tiroperoxidasa, y es unido a residuos de tirosina de la Tg. Las hormonas tiroideas se forman a partir de la unión de estos residuos de tirosina yodados. La Tg se reabsorbe dentro de las células foliculares, es hidrolizada en T4 y triyodotironina (T3), las cuales son excretadas al torrente sanguíneo.^{6,9}

La secreción hormonal es regulada por varios mecanismos, el principal por el retrocontrol negativo de T4 y T3 que inhiben la secreción de TSH. Pero también, es afectada por la conversión periférica de T4 a T3 mediado por factores hormonales, nutricionales, enfermedad, entre otros. La secreción de TSH es estimulada e inhibida por cambios pequeños de las hormonas tiroideas. Por esto, el control estricto de la secreción de TSH mantiene estable los niveles séricos de hormonas tiroideas.^{6,10}

Hipotiroidismo Congénito

El HC primario es una patología frecuente, que se presenta alrededor de 1/2000-4000 neonatos, y es una de las principales causas de déficit cognitivo prevenible a nivel mundial. Hay una relación inversamente proporcional entre la edad sin tratamiento del niño y el coeficiente intelectual (IQ). A mayor tiempo sin tratamiento, menor IQ.¹¹

La mayoría de los neonatos con HC no van a presentar manifestaciones clínicas de déficit hormonal. La mayoría de los casos son esporádicos, por lo tanto, no es posible predecir cuáles niños van a estar afectados. Se han desarrollado múltiples programas de tamizaje para una detección temprana, midiendo TSH o T4. A partir de 1973, en Canadá se desarrolló el primer programa de tamizaje exitoso. Estos se han empleado alrededor del mundo, disminuyendo las complicaciones de HC al iniciar tratamiento de forma temprana.³

Incidencia

La incidencia de HC primario varía alrededor del mundo, según zonas geográficas y etnias. A su vez, ha variado conforme pasa el tiempo y se modifican los puntos de corte del tamizaje neonatal. En los últimos años, ha habido una tendencia a disminuir el valor de corte del tamizaje con lo cual la incidencia ha aumentado, detectando casos más leves de HC,¹² incluyendo hipotiroidismos subclínicos y transitorios.

La incidencia de HC en poblaciones no tamizadas, cuando el diagnóstico es clínico, es de alrededor de 1/6000 nacimientos. Cuando el tamizaje neonatal fue iniciado por primera vez en Quebec, Canadá en 1972, se detectaron 7 casos en 47000 niños tamizados en 3 años.³ Actualmente, la incidencia varía alrededor del mundo, con una incidencia promedio entre 1/3000-4000 neonatos tamizados. Sin embargo, en las últimas tres décadas, la incidencia ha aumentado debido a mejoras en las técnicas diagnósticas, utilizando tirotropina (TSH) en lugar de T4 libre y estableciendo un nivel de corte TSH menor para el diagnóstico, con una tasa estimada actual de 1/1400-2800.¹ Estudios de seguimiento a 2-3 años, demuestran hipotiroidismo permanente en la mitad de los casos, transitorio en un tercio e hipotiroidismo subclínico persistente en el resto.¹

Etiología

Existen muchas etiologías de HC, siendo las esporádicas las causas más frecuentes, mientras que las hereditarias son la minoría. En el HC primario, la etiología puede ser por disgenesia tiroidea, siendo las más frecuentes, o errores innatos de la síntesis o acción de las hormonas tiroideas.³

Disgenesia Tiroidea

La causa más frecuente de HC es un desarrollo anormal de la glándula tiroidea, resultando en agenesia, hipoplasia o ectopia. La ectopia representa alrededor de dos tercios de las disgenesias a nivel mundial.¹³ Aunque la mayoría de estos son esporádicos, hay evidencia de componente familiar en algunos casos. Estudios han mostrado presentar mayor incidencia de desarrollo anormal de la glándula tiroidea en familiares asintomáticos de niños con HC, comparado con controles,¹³ aunque no se ha logrado reproducir en todos los estudios. Esto indica que el componente genético tiene fenotipos heterogéneos.

En ocasiones infrecuentes, se puede asociar a mutaciones múltiples genes, como PAX8, TTF2, NKX2.1, NKX2.5, GLIS3, JAG1, CDCA8, entre otros.^{3,6,14} Estas mutaciones también se pueden asociar a anomalías congénitas en otros tejidos, como tracto genitourinario, paladar hendido, atresia coanas, problemas neurológicos, etc. En otras condiciones, como trisomía 21, se asocian a mayor incidencia de HC por tamizaje.^{14,15}

Resistencia a TSH

Mutaciones del receptor de TSH se manifiesta como hipotiroidismo primario. Esta condición representa alrededor de 5% de las etiologías de HC primario. Este se puede asociar a pseudohipoparatiroidismo tipo 1A y tipo 1B. Niños con resistencia a TSH pueden ser detectados durante el tamizaje neonatal, pero pese al tratamiento con levotiroxina, presentan crecimiento retrasado y excesiva ganancia de peso. Estos niños se deberán tamizar por hipocalcemia y elevación de hormona paratiroidea.¹⁶

Desórdenes en la síntesis y secreción de hormona tiroidea

Se han descrito defectos en prácticamente todos los pasos en la síntesis y secreción de hormona tiroidea. Casi todos con una herencia autosómica recesiva. Entre las mutaciones más relevantes se describen defectos en el transporte de yoduro dentro de la célula folicular, en el transporte a través de membrana apical, en la actividad tiroperoxidasa, en la degeneración de peróxido de hidrógeno, producción anormal de tiroglobulina, deficiencia de deyodinasas, entre otros. La frecuencia de las etiologías varía según la población.¹⁷ Todas estas en conjunto corresponden aproximadamente al 15% de las causas de HC.

Otras etiologías menos frecuentes

Existen otros mecanismos por los cuales se puede producir HC, no solo por menor secreción de hormona, sino por alteración en la acción de la hormona. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica para el transportador que internaliza la hormona en el tejido diana, usualmente ligada al cromosoma X. Además, alteración en el metabolismo y resistencia a la hormona. La resistencia a la hormona se da principalmente por mutaciones del receptor de hormona tiroidea tipo beta y también en el receptor tipo alfa. Estos casos se manifiestan por elevaciones de las hormonas tiroideas, con TSH normal o ligeramente elevado, que podría no detectarse en el tamizaje neonatal con mediciones exclusivas de TSH.¹⁸

El hipotiroidismo central hace referencia a disfunción del eje por problema hipofisiario o hipotalámico. Estos niños no serán detectables en el tamizaje neonatal. Por esta razón, se han intentado desarrollar tamizajes utilizando mediciones de T4, sin tener un adecuado rendimiento. La incidencia varía entre 1/ 16,000 a 29,000 nacimientos.¹⁹ El hipotiroidismo central, usualmente se asocia a otros síndromes congénitos, principalmente con defectos de línea media, hipoplasia de nervio óptico, paladar hendido, labio leporino, trauma o asfixia durante labor de parto. Mutaciones en gen IGSF1 se ha reportado como la causa más común de hipotiroidismo central, pero también se han descrito muchas otras más. Estas mutaciones se pueden asociar con otros déficits hormonales hipofisarios.⁶

Hipotiroidismo transitorio

Algunos de los pacientes diagnosticados con HC resuelven en los primeros meses o años y son clasificados como hipotiroidismo transitorio. La principal causa de esta etiología a nivel mundial es la deficiencia de yodo,²⁰ lo cual ya no sucede en Costa Rica. En países con dietas suficientes en yodo, la principal causa es una alta exposición materna al yodo. Esto se da en algunas condiciones como tratamientos altos en yodo (amiodarona, antisépticos), uso de agentes contrastados, o inclusive, en suplementos nutricionales durante el embarazo que contengan yodo.²¹ El riesgo está relacionado con el tipo y duración de la exposición al yodo.

Los fármacos antitiroideos cruzan la placenta y pueden producir hipotiroidismo fetal. Estos son aclarados en pocos días luego del nacimiento y la función tiroidea del neonato normaliza en pocos días.

Hemangiomas de gran tamaño, pueden producir deydinasas tipo 3 que conllevan a un hipotiroidismo por mayor degradación de hormona tiroidea.

Algunas mutaciones genéticas en la síntesis de hormona tiroidea pueden ser causas transitorias de HC.⁶

Manifestaciones Clínicas

La mayoría de los neonatos con HC van a ser asintomáticos al nacimiento, debido a que la T4 materna cruza la placenta. El tamaño y peso al nacer típicamente van a ser normales en esta población. Los síntomas típicos de hipotiroidismo se empiezan a manifestar luego de pocos meses si no se les inicia tratamiento sustitutivo. Entre los más comunes se describen: letargo, problemas para alimentarse, constipación, macroglosia, hernia umbilical, hipotonía, fontanelas aumentadas, hipotermia, piel seca, ictericia prolongada, hasta estado mixedematoso.²² Algunos niños con dishormonogénesis pueden asociar bocio detectado por ultrasonido o al examen físico inclusive. En casos de hipotiroidismo central puede manifestarse con otros síntomas por déficit de hormonas hipofisarias asociadas, incluyendo hipoglicemias (ausencia de hormona de crecimiento y hormona adrenocorticotropa), micropene (ausencia de gonadotropinas y hormona de crecimiento), criptorquidia (ausencia de gonadotropinas), diabetes insípida (ausencia de vasopresina), entre otros.

El HC tiene una pequeña asociación a malformaciones congénitas adicionales, afectando principalmente corazón, riñones, sistema urinario, tracto gastrointestinal y esqueleto. Algunos estudios muestran mayor incidencia (principalmente cardíaca) en comparación con población de niños control, de 8.4% vs 2% respectivamente. Algunas de estas malformaciones se asocian a mutaciones específicas de genes.^{23, 24}

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de HC va a depender de la etiología. En el caso de HC primario se manifiesta por elevación de TSH y una disminución de T4. Para hacer el diagnóstico hay que tomar en consideración las variaciones normales del TSH durante los primeros días de nacido. Posterior al parto, hay una elevación abrupta de TSH con niveles

pico a los 30 min de hasta 60-80 mUI/L, con disminución aproximadamente a 20 mUI/L a las 24 horas de nacido y luego disminuye gradualmente a valores de 6-10 mIU/L a la semana de vida.^{25, 26} Un valor mayor de 10 mUI/L posterior a la semana de nacido se considera elevado, y valores por encima de 20 mUI/L se consideran patológicos y se debe iniciar tratamiento. En caso de valores intermedios (6-20mUI), se puede medir T4 o monitorizar el TSH por cuatro semanas, y si se mantiene por encima de 10 mUI/L se puede iniciar tratamiento con levotiroxina. El valor de T4 libre en los primeros 4 días se encuentra más alto de lo usual, en respuesta a esta elevación fisiológica de TSH, hasta 2-5 ng/dl y desciende hasta los valores usuales del adulto de 0.8-2 ng/dl en la semana 4 de vida.^{3, 25}

Estudios complementarios podrían ayudar a facilitar la toma de decisión de iniciar tratamiento. El ultrasonido (US) puede documentar disgenesias tiroideas, aunque no se recomienda realizarlo de rutina.²⁷ La gammagrafía de tiroides es útil cuando se sospecha disgenesia y no se documentó tejido tiroideo en el ultrasonido. Otros estudios como medición de anticuerpos, tiroglobulina y excreción urinaria de yodo, pueden ayudar a diferenciar etiologías en contextos específicos.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del HC es asegurar un crecimiento, desarrollo y estado cognitivo similar al potencial genético. Las concentraciones de T4 se normalizan rápidamente luego de administrar levotiroxina (LT4). Aunque la principal hormona biológicamente activa es T3, la mayoría de su suplementación se consigue a partir de la conversión periférica de T4 por deydinasas. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, apenas se confirma el diagnóstico.

La dosis de LT4 recomendada según las guías de la Academia Americana de Pediatría, Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Asociación Americana de Tiroides varía entre 10-15 ug/kg/día. En caso de HC leve o subclínico, la dosis recomendada de inicio es menor de 8-12 ug/kg/día.

La dosis debe ser ajustada según la medición de hormonas, buscando normalización de T4 libre lo más rápido posible, con normalización de TSH de forma consecutiva. Estudios que comparan el IQ de niños con HC que iniciaron el tratamiento con LT4 antes de los 30 días mostraron un mayor coeficiente en comparación con niños que iniciaron tratamiento

después.²⁸ Solo está aprobada la presentación en tabletas de LT4, esta debe ser pulverizada y mezclada con leche materna, fórmula o agua y alimentar al niño junto con el tratamiento. Aunque la leche materna o la fórmula pueden disminuir la absorción de LT4, es difícil separarlo de las comidas por la frecuencia de la alimentación.³

Pronóstico

El pronóstico de los niños con HC ha cambiado significativamente desde el inicio de los programas de tamizaje neonatal. Niños con adecuado tratamiento van a tener un crecimiento y desarrollo normal. Estudios de seguimiento documentan una talla adulta normal para su carga genética.²⁹ De la misma forma, niños tratados de forma temprana tienen score de desarrollo psicomotor similar a niños sanos. Los niños con mala adherencia al tratamiento tienen menor IQ comparado con pacientes con adecuada adherencia.³¹

Aún es controversial si los niños con hipotiroidismo leve sin tratamiento desarrollan complicaciones en el neurodesarrollo. Las manifestaciones clínicas tienden a ser muy sutiles.²⁶ Estos niños se pueden revalorar luego de los 3 años de vida, para definir si el hipotiroidismo es permanente o no.

Protocolo de Tamizaje Neonatal por Hipotiroidismo Congénito

El tamizaje neonatal fue desarrollado inicialmente en Canadá a principios de los años setenta, y se ha ido incluyendo en gran cantidad de países. Desgraciadamente, solo el 29% de los niños son tamizados a nivel mundial.¹² El protocolo de tamizaje varía entre países, inclusive entre centros del mismo país. Por lo general, se recolecta muestra de sangre en papel filtro, la cual es analizada en un laboratorio centralizado. En niños de término, se recolecta pocos días posterior al nacimiento.³⁰

Se han planteado varias estrategias para tamizar a los neonatos: 1) Midiendo inicialmente T4 con posterior medición de TSH si los valores de T4 están bajos, 2) Midiendo TSH de forma inicial, 3) Midiendo simultáneamente T4 y TSH.

Existen desventajas y ventajas de cada uno. Los niños con hipotiroidismo central no van a ser detectados con mediciones de TSH, los niños con hipotiroidismo subclínico no van a ser detectados por medición única de T4 y medir simultáneamente T4 y TSH aumentaría mucho los costos y el rendimiento puede que no sea muy superior a los previos. En Costa Rica, utilizamos únicamente medición de TSH en suero.

La medición de TSH varía según los distintos programas de tamizaje. La mayoría utilizan medición de TSH en sangre total, que corresponde aproximadamente a la mitad del valor si se mide en suero, debido a que el hematocrito en el neonato es aproximadamente 50%.³² Cambios significativos en el valor de hematocrito podrían modificar el resultado de TSH.

La gran mayoría de los programas recomiendan obtener la primera muestra entre los primeros 3-5 días y algunos pocos recomiendan ajustar los niveles de corte según la edad del niño.²⁶ Mediciones muy tempranas, en las primeras horas de vida, podrían presentar mayores tasas de falsos positivos y mediciones muy tardías, después 2 semanas de vida, podrían asociar tasas altas de falsos negativos.³

No existe un punto de corte universal para la detección de pacientes con HC. Cada país, inclusive cada programa, tiene su propio corte dependiendo de las características de su población. Disminuir mucho el nivel de corte de TSH podría llevar a gran cantidad de falsos positivos, aumentando costos. Se ha reportado que cuando Grecia cambió corte de TSH 20 a 10 mUI/L en sangre total (aproximadamente 40 a 20 mUI/L en suero) la tasa de positivos en

el tamizaje varió de 0.12% a 1.2%, con solo un 70% de aumento en el número de diagnósticos confirmados de HC.²⁶ En Estados Unidos, la disminución del corte en 6 centros de 20-25 mUI/L en sangre total a 6-10 mUI/L, aumentó la incidencia en un promedio de 2.2 veces.¹ Irán utiliza un corte de 5 mUI/L en sangre total (10 mUI/L en suero) para una segunda evaluación, con 3.4% de casos positivos, de los cuales 93.1% fueron falsos positivos.²

Algunos protocolos recomiendan tomar una segunda muestra a niños de bajo peso al nacer o pretérmino, debido a que la elevación del TSH es más tardía, por lo cual podría no detectarse con mediciones en el día 3-5 de nacido.^{1,3} Sin embargo, si el corte es adecuado no es necesario repetir tamizaje posterior. Estudios con cortes de 12 mUI/L en suero, son capaces de detectar elevaciones en esta población.³²

El programa nacional de tamizaje neonatal en Costa Rica abarca a casi toda la población. Todos los análisis se hacen en el Centro Nacional de Tamizaje, bajo un mismo protocolo. Se toman muestras de sangre en papel filtro en los diferentes centros de salud a nivel nacional, y se envían a este centro. Ahí se analizan con técnica fluoroinmunoensayo (DELFI). Se hacen determinaciones de TSH con concentraciones séricas, a diferencia de muchos tamizajes que utilizan concentración en sangre total.

El programa está diseñado en tres etapas. Una primera medición recolectada en la primera semana de vida, idealmente entre los días 3-5. Los niños con valores de TSH iguales o por encima de 30mUI/L son referidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños. Los niños con valores de TSH iguales o mayores de 10 mUI/L y menores a 30 mUI/L pasan a la segunda etapa. Se vuelve a tomar muestra en papel filtro, por lo general antes de las 2 semanas de vida. Niños con resultados de TSH por encima de o igual a 10 mUI/L son referidos a endocrinología, valores entre 8 y 10 mUI/L pasan al tercer tamizaje. Se toma nueva muestra en papel filtro, si el valor de TSH es mayor o igual a 8 mUI/L es referido a endocrinología. Estos valores de corte son más bajos que la mayoría de los protocolos internacionales.^{1-7, 26, 32}

Características del Estudio

Objetivos

Objetivo general:

- Evaluar la prueba de tamizaje de hipotiroidismo congénito primario en neonatos de Costa Rica entre 2015 y 2017.

Objetivos específicos:

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba de tamizaje de hipotiroidismo congénito en neonatos de Costa Rica entre 2015 y 2017, utilizando los valores TSH de corte del protocolo actual.
- Establecer la sensibilidad y especificidad de la prueba de tamizaje al utilizar diferentes niveles de corte de TSH para hipotiroidismo neonatal.
- Determinar los falsos positivos y falsos negativos del tamizaje neonatal, que requirieron un segundo tamizaje.
- Caracterizar la población confirmada con hipotiroidismo neonatal.
- Determinar el porcentaje de pacientes con hipotiroidismo permanente y transitorio, de los niños tamizados en el año 2015.
- Definir población de riesgo que requiera segundo tamizaje tardío.
- Describir la edad promedio de inicio de tratamiento en neonatos con hipotiroidismo congénito.
- Determinar la relación del valor TSH papel filtro con la probabilidad de hipotiroidismo permanente o transitorio.

Diseño del estudio y recolección de casos.

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de registros médicos. No se realizan técnicas de muestreo, se trabaja con población total.

Se recolectan los datos del resultado de TSH del total de niños que son sometidos al tamizaje neonatal por HC, entre los años 2015 y 2017. Los que completan el protocolo con resultado positivo fueron referidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de

Niños, y valorados por un endocrinólogo pediatra. Se revisaron todos los expedientes de los neonatos referidos por observación de HC.

Los datos se recolectaron a través de un formulario de recolección (anexo 2), donde se anotaron los datos básicos del paciente y la evolución clínica.

Aspectos Bioéticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños, con el número de protocolo CEC-HNN-16-2019.

Se respetaron todos los principios éticos básicos: principio de autonomía, de justicia, de beneficencia y no maleficencia. Los riesgos para los pacientes son menores al mínimo, se trabajó con registros médicos, sin contacto directo con el paciente. El riesgo potencial de ruptura de confidencialidad se mitigó al utilizar códigos numerales en la hoja de recolección de datos.

Al desarrollarse un estudio retrospectivo, con riesgo mínimo y basado en registros médicos, no se realizó consentimiento informado.

Criterios de Inclusión

- Rango de edad: neonatos
- Género: todos
- Etnia: todas
- Sometidos al tamizaje neonatal por HC en los años 2015 a 2017

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cumplan con las etapas del tamizaje según el protocolo nacional
- Pacientes que no hayan sido valorados por endocrinología HNN
- Ausencia de más del 20% de las variables consignadas en la hoja de recolección de datos

Mediciones y Estimaciones

Los datos recolectados fungirán como una muestra aleatoria. Todas las pruebas se analizarán con un nivel de significancia del 5%.

Análisis Descriptivos

Las variables cualitativas, se analizarán utilizando tablas de frecuencias simples y tablas de asociación o contingencia. Las variables cuantitativas, se analizarán por medio de estadísticos de tendencia central [mínimo, promedio, máximo, cuantiles (deciles, cuartiles y percentiles), asimetrías, etc.] y por medio de estadísticos de variabilidad (rango, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de variación, etc.).

Análisis Analíticos

Se utilizarán las medidas de exactitud de un clasificador: sensibilidad, especificidad, índices de exactitud, tasas de verosimilitud, odds ratio, valores predictivos y medidas de exactitud. Tipos de clasificadores, con referencia a los puntos de corte. Curvas ROC calculadas por métodos no paramétricos, paramétricos y semiparamétricos, de acuerdo con la distribución de los datos, características de las curvas ROC y selección del punto de corte óptimo. Área bajo la curva ROC de un clasificador, con sus respectivas interpretaciones por medio de procedimientos no paramétricos y paramétricos, contrastes del área bajo la curva ROC de un clasificador, índice de discriminabilidad, comparación de áreas bajo la curva ROC. Se utilizará la prueba chi-cuadrado para media asociación entre dos variables cualitativas, la prueba t-student o el análisis de varianza, para comparar promedio de dos o más muestras independientes, con su respectivo cumplimiento de supuestos.

Resultados

Se analizaron 222,770 resultados de pruebas de tamizaje por el Centro Nacional de Tamizaje en los años 2015, 2016 y 2017 (75,697, 73,921 y 73,152 respectivamente). Se eliminaron 18,529 muestras: 14,338 resultados en las cuales no se analizó TSH, 3,784 resultados repetidos, 67 resultados de calibración de la máquina, y 340 resultados con mala técnica de análisis. Se obtuvo 204,241 resultados de pruebas de tamizaje para el análisis estadístico de este estudio.

De los 151 niños que completaron el tamizaje neonatal con resultado positivo y se refirieron a un centro de endocrinología, se eliminaron 6 casos que no cumplieron con criterios de inclusión o exclusión del estudio, y se hizo el análisis de 145 niños referidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños.

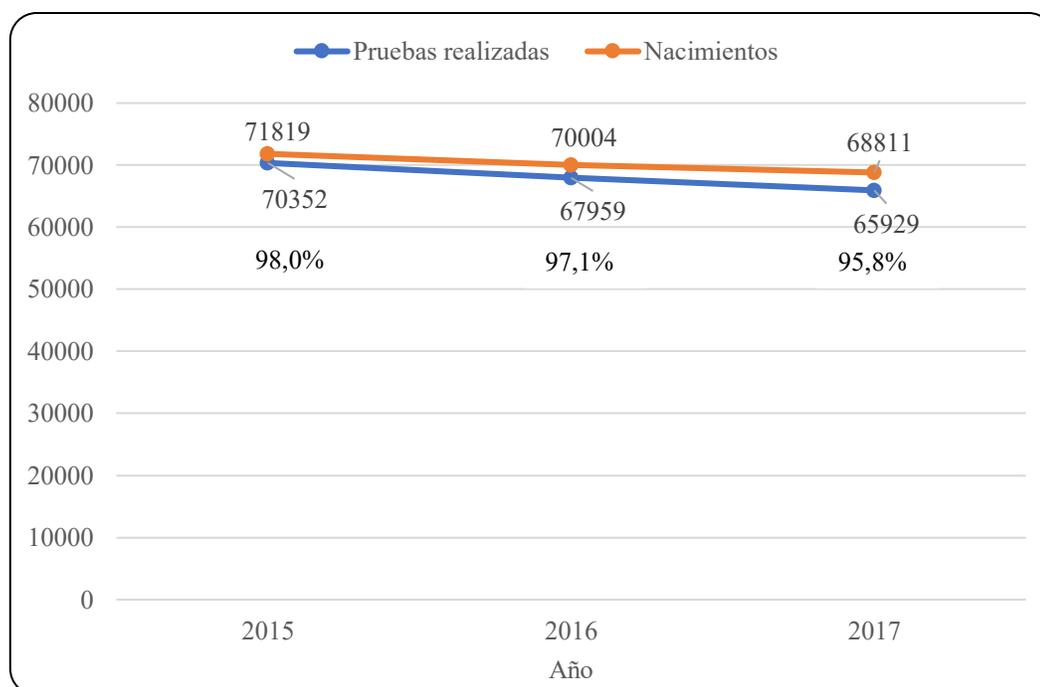
Características descriptivas de la población

Año de nacimiento

Los 204,241 niños analizados se distribuyeron de forma homogénea entre los tres años, 70,352 niños en el 2015, 67,959 niños en el 2016, y 65,929 niños en el 2017. Con un porcentaje de niños nacidos tamizados por año similar (Gráfico 1), para una cobertura total de los tres años en conjunto de 97.0%.

La distribución por sexo por año fue similar en los tres años, con cobertura por sexo también similar por año (Cuadro 1).

Gráfico 1: Número de niños tamizados, nacimientos y porcentaje de cobertura. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.



Fuente: Unidad de Estadísticas Demográficas. Estadísticas de Nacimientos. 2015 a 2017. INEC

Cuadro 1: Porcentaje de cobertura de niños tamizados por sexo y año. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

Año	Sexo	Nacimientos	Niños Tamizados	Porcentaje
2015	Femenino	34938	34135	97,7
	Masculino	36881	35889	97,3
	Ambiguo		23	
2016	Femenino	34582	33221	96,1
	Masculino	35422	34302	96,8
	Ambiguo		40	
2017	Femenino	33384	31834	95,4
	Masculino	35427	33746	95,3
	Ambiguo		45	

Fuente: Unidad de Estadísticas Demográficas. Estadísticas de Nacimientos. 2015 a 2017. INEC

Los porcentajes de cobertura de los niños tamizados por provincia son similares, todos con coberturas por encima del 94%. El porcentaje más bajo lo presentó la provincia de Limón y el mayor la provincia de Cartago (Cuadro 2)

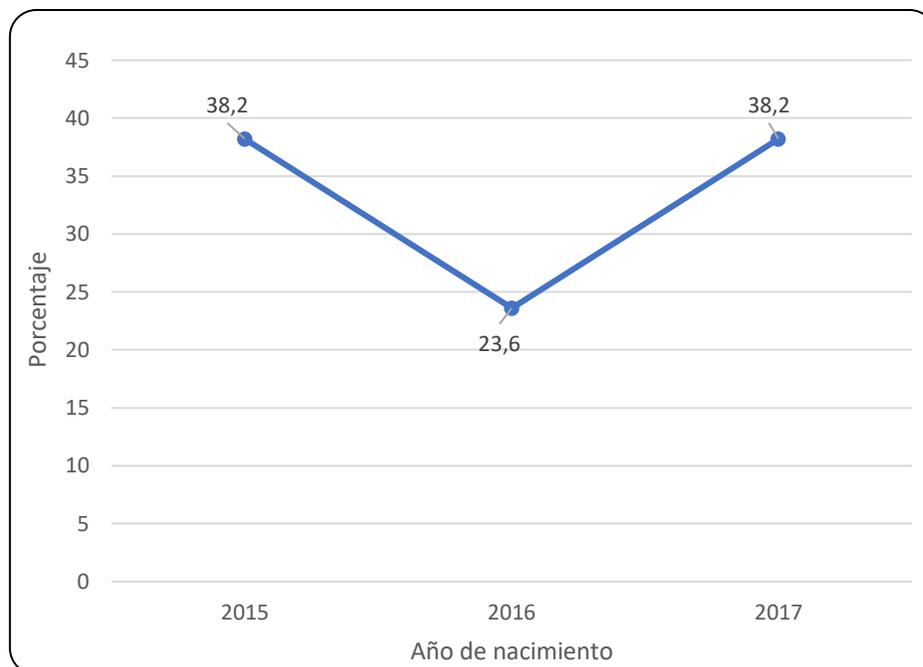
Cuadro 2: Porcentaje de cobertura de las pruebas de tamizaje por provincia. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

Provincia	Nacimientos			Total	Niños tamizados	Porcentaje
	2015	2016	2017			
San José	21598	20892	20328	62818	60607	96,5
Alajuela	15020	14811	14837	44668	43477	97,3
Cartago	7294	7192	6853	21339	21098	98,9
Heredia	6557	6374	6161	19092	18253	95,6
Guanacaste	5869	5789	5676	17334	16794	96,9
Puntarenas	7364	7155	7318	21837	20900	95,7
Limón	8117	7791	7638	23546	22235	94,4

Fuente: Unidad de Estadísticas Demográficas. Estadísticas de Nacimientos. 2015 a 2017. INEC

La población de niños referidos por HC por el tamizaje neonatal estudiados fue similar en cada año (Gráfico 2). Los valores absolutos fueron 55, 34 y 56 niños en los años 2015, 2016 y 2017 respectivamente.

Gráfico 2: Distribución en porcentaje de la población analizada por tamizaje positivo por HC según año. Servicio de Endocrinología del HNN año 2015 a 2017. (n = 145 niños)



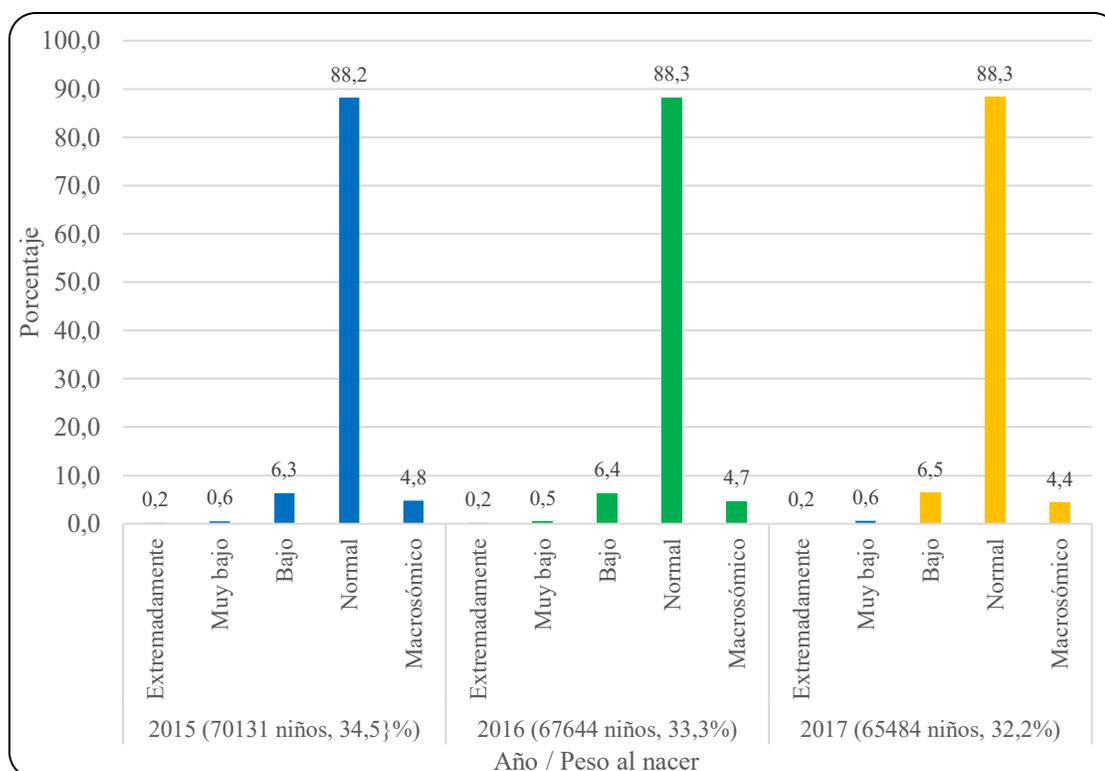
Peso al nacer

El peso al nacer, clasificado según la OMS en las siguientes formas:

- Extremadamente bajo peso al nacer, entre 500 g y 999 g.
- Muy bajo peso al nacer, entre 1000 g y 1499 g.
- Bajo peso al nacer, entre 1500 g y 2499 g.
- Peso normal al nacer, entre 2500 g y 4000 g.
- Macrosómico, mayor de 4000 g de peso al nacer

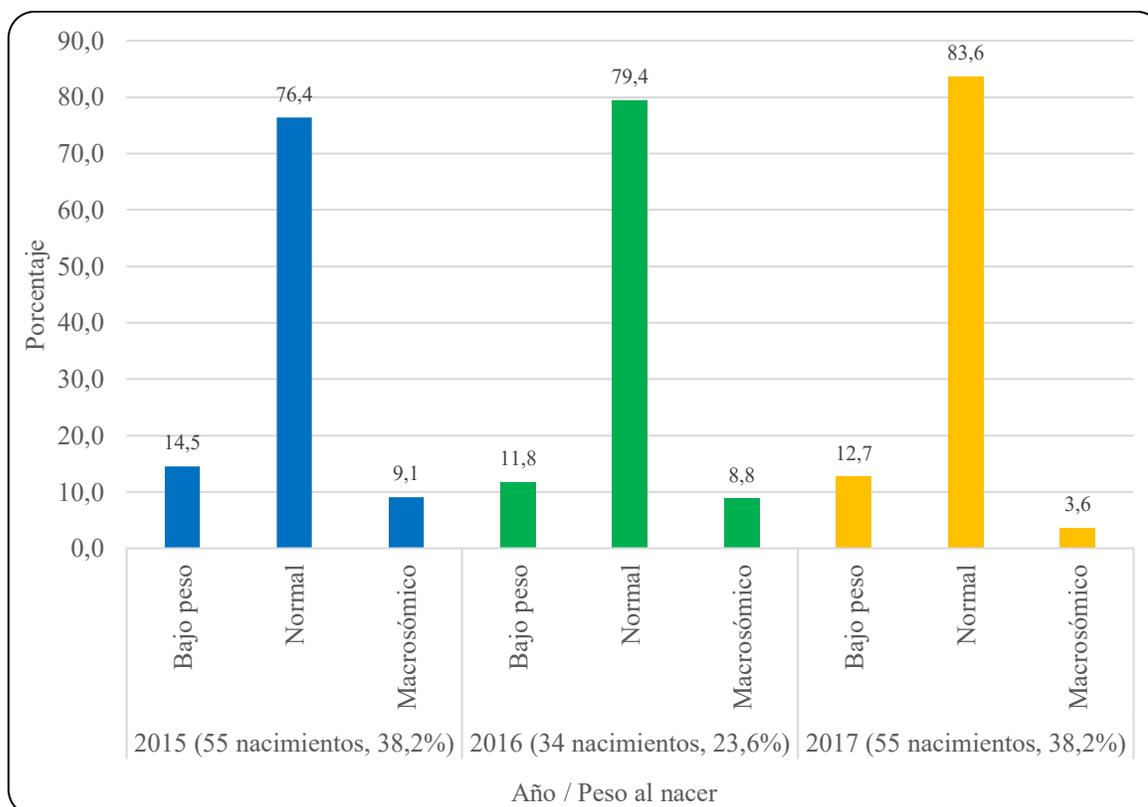
Se eliminan del análisis los reportes de peso menor a 500g por alta probabilidad de ser un error en la transcripción del dato, dada la baja sobrevivencia en el país de estos niños. En cada una de las categorías en que se agrupó el peso al nacer en los niños a los cuales se les practicó la prueba de tamizaje en los tres años de estudio fue muy similar, el 88,0% de los niños tuvo un peso normal al nacer. (Gráfico 3)

Gráfico 3: Relación entre el peso al nacer (g) agrupado y el año de realización de la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.



Los niños referidos a endocrinología se agruparon en las primeras tres categorías en bajo peso al nacer <2500g. Estos niños en su mayoría tuvieron un adecuado peso al nacer, similar a la población nacional. En los tres años de estudio, se presentó una tendencia creciente los niños con peso normal y decreciente los macrosómicos. No existe una asociación entre el peso al nacer y el año de nacimiento; es decir, las dos variables son independientes. Chi-cuadrado = 1,73; $p = 0,786$. (Gráfico 4) En promedio, los niños referidos a endocrinología por HC tuvieron peso menor a la población general.

Gráfico 4: Relación entre el peso al nacer (g) agrupado y el año de nacimiento, de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños)



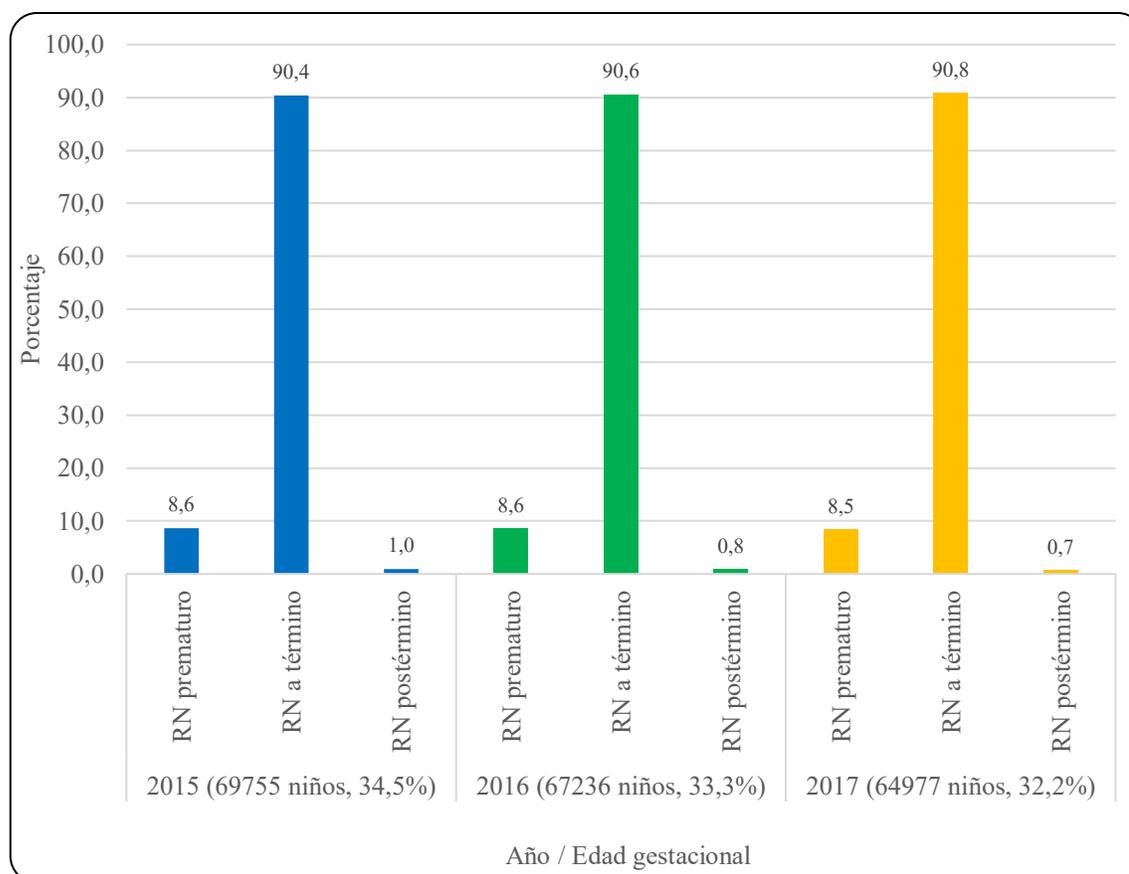
Edad Gestacional

Se clasifica la edad gestacional de la siguiente forma:

- Recién nacido prematuro, 26 y 36 semanas de gestación
- Recién nacido a término, entre 37 y 41 semanas de gestación
- Recién nacido postérmino, 42 o más semanas de gestación

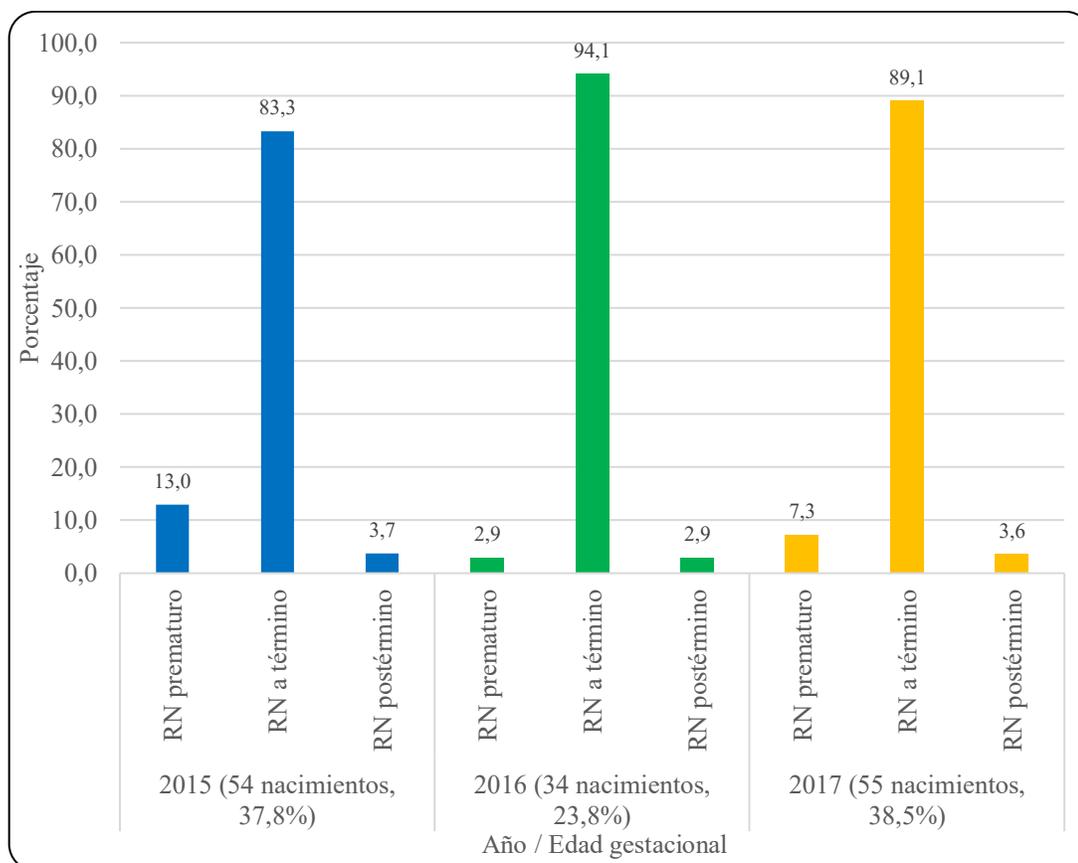
Se eliminan del análisis los reportes con edad gestacional menor a 26 semanas por baja viabilidad en el país, con alta probabilidad de error en el reporte del dato. En cada una de las categorías en que se agrupó la edad gestacional en los niños a los cuales se les practicó la prueba de tamizaje, en los tres años de estudio fue muy similar, el 90,0% de los niños nació a término. (Gráfico 5)

Gráfico 5: Relación entre la edad gestacional (semanas) agrupada y el año de realización de la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.



El porcentaje de niños recién nacidos a término en los tres años de estudio fue de al menos el 88,0% por año. No existe asociación entre la edad gestacional y el año de nacimiento; es decir, las dos variables son independientes. Chi-cuadrado = 2,96; $p = 0,565$. (Gráfico 6)

Gráfico 6: Relación entre la edad gestacional (semanas) agrupada y el año de nacimiento, de los niños referidos por HC en tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 144 niños)

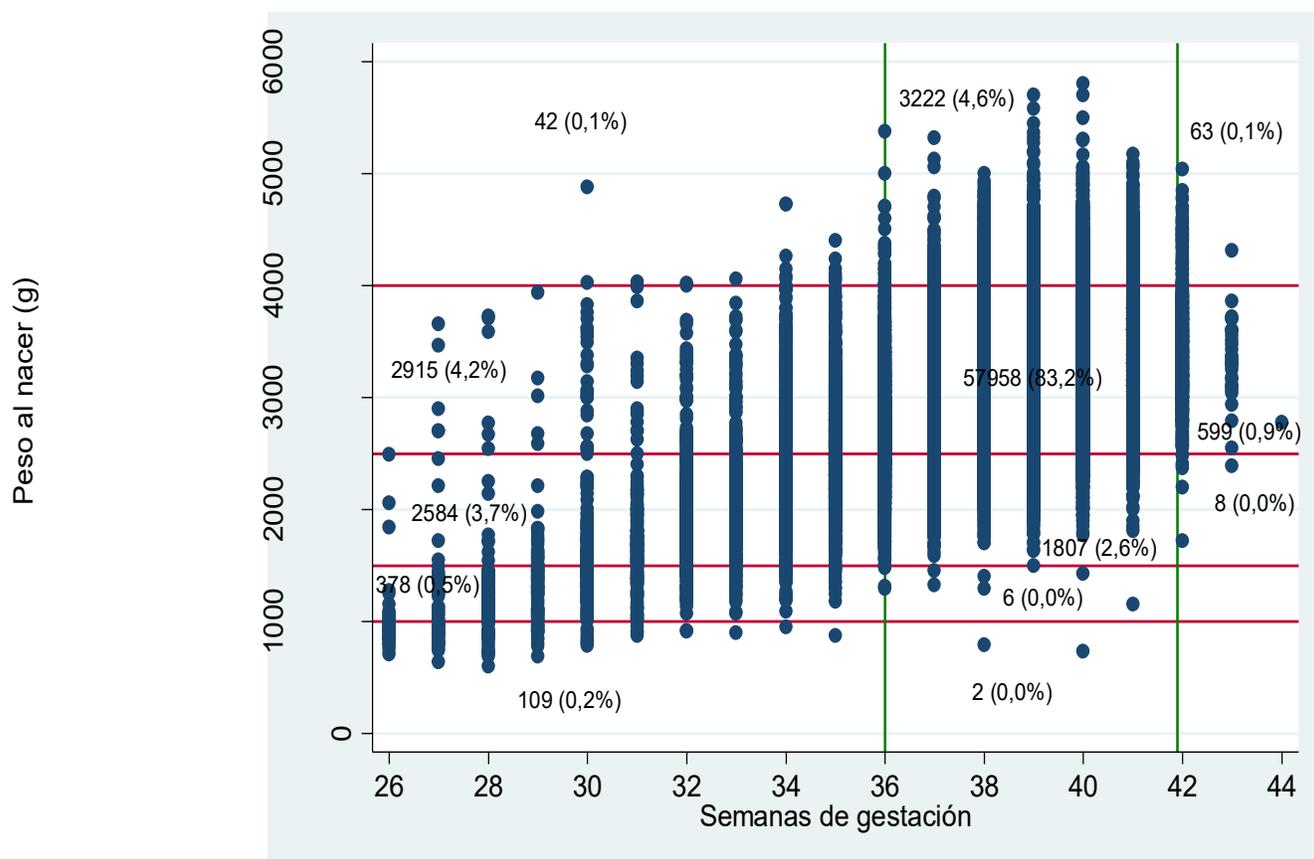


Relación entre la edad gestacional y el peso al nacer

Existe una relación directamente proporcional entre edad gestacional y peso al nacer, en los niños totales tamizados y los niños referidos por HC a endocrinología.

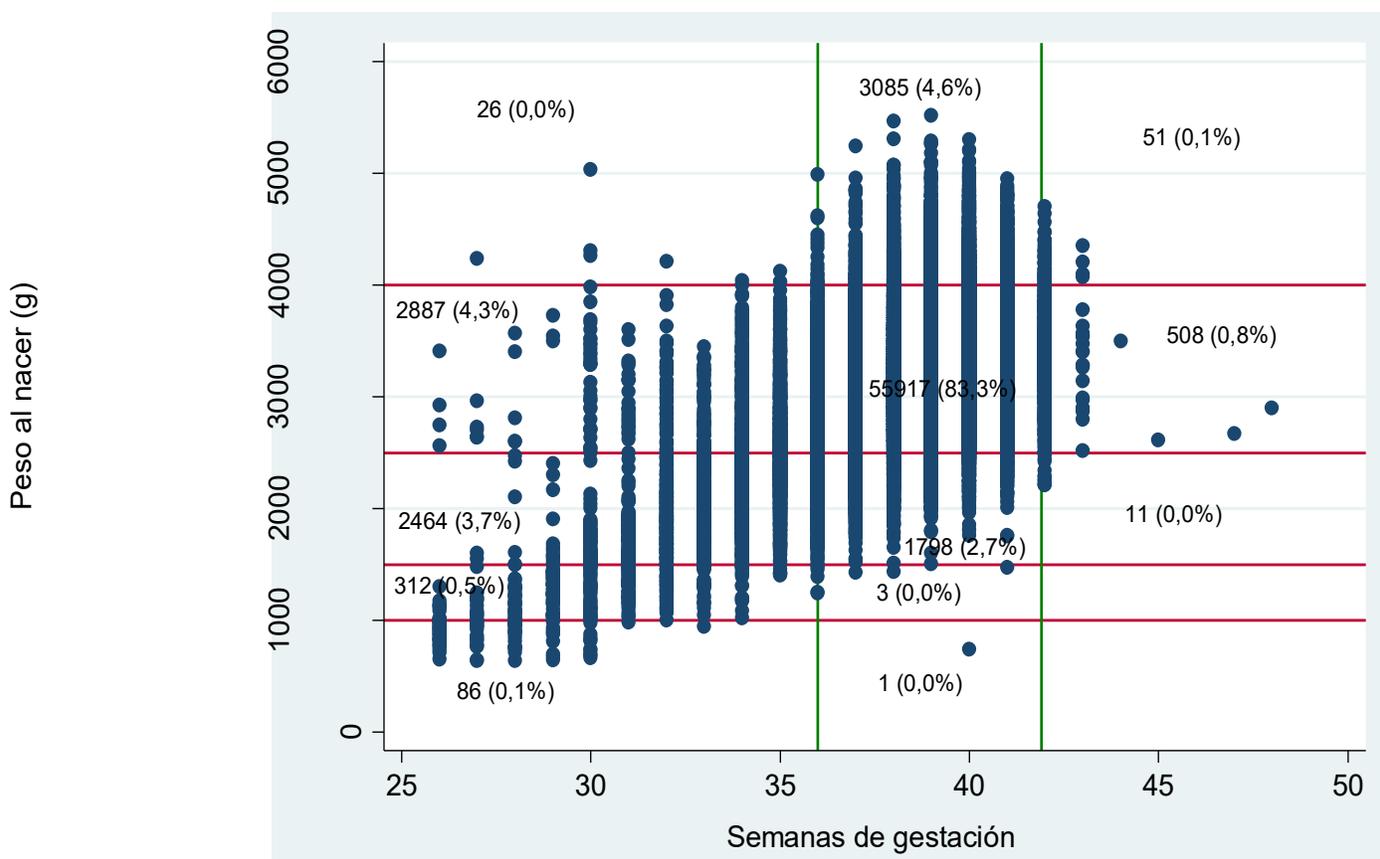
El 83,2% de los niños a los que se les realizó la prueba de tamizaje en el año 2015, tuvieron una edad gestacional a término (entre 37 a 41 semanas de gestación) y a su vez, un peso normal al nacer (entre 2500 g y 4000 g). (Gráfico 7)

Gráfico 7: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g) en el 2015 cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.



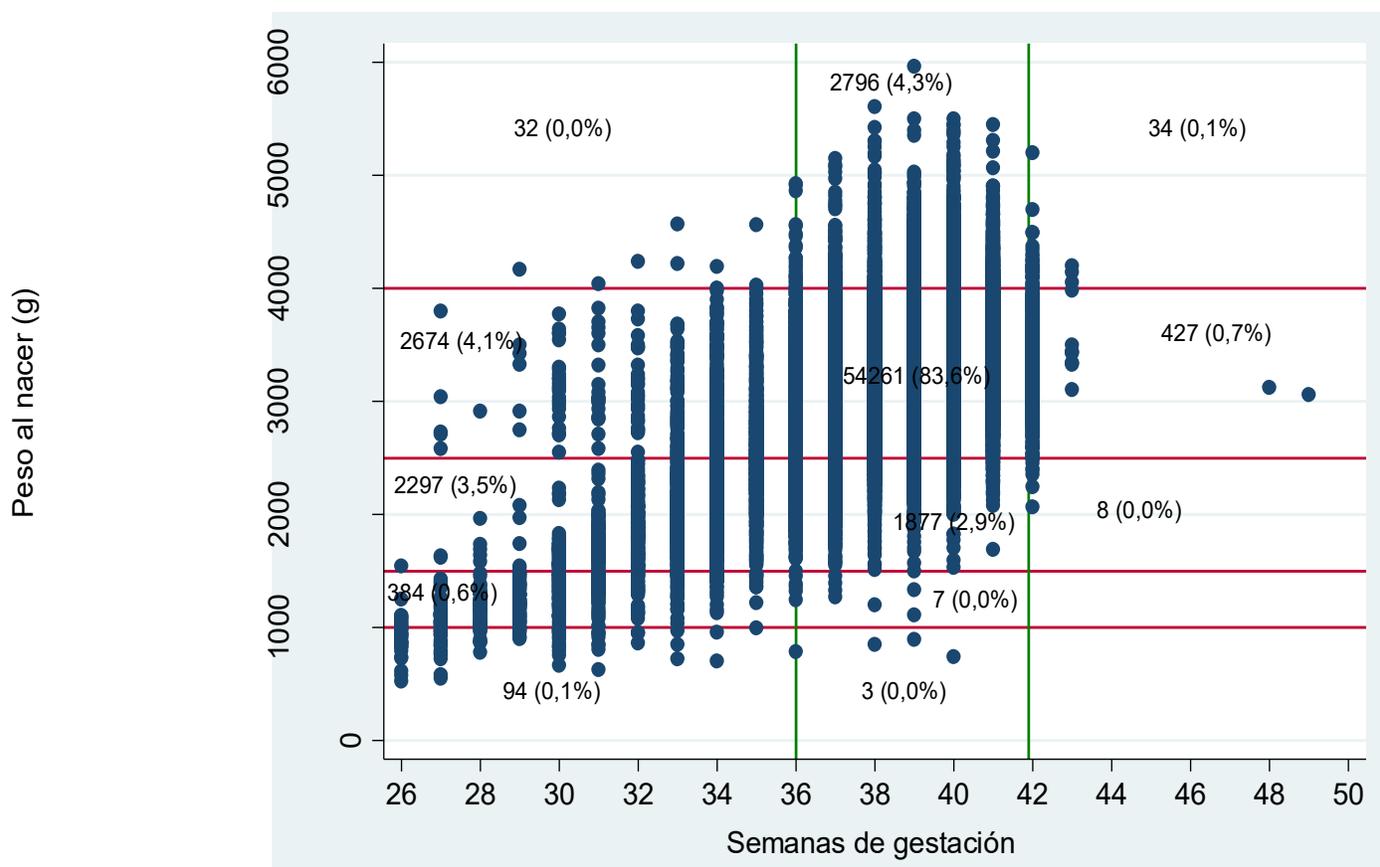
El 83,3% de los niños a los que se les realizó la prueba de tamizaje en el año 2016, tuvieron una edad gestacional a término (entre 37 a 41 semanas de gestación) y a su vez, un peso normal al nacer (entre 2500 g y 4000 g). (Gráfico 8)

Gráfico 8: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g) en el 2016 cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.



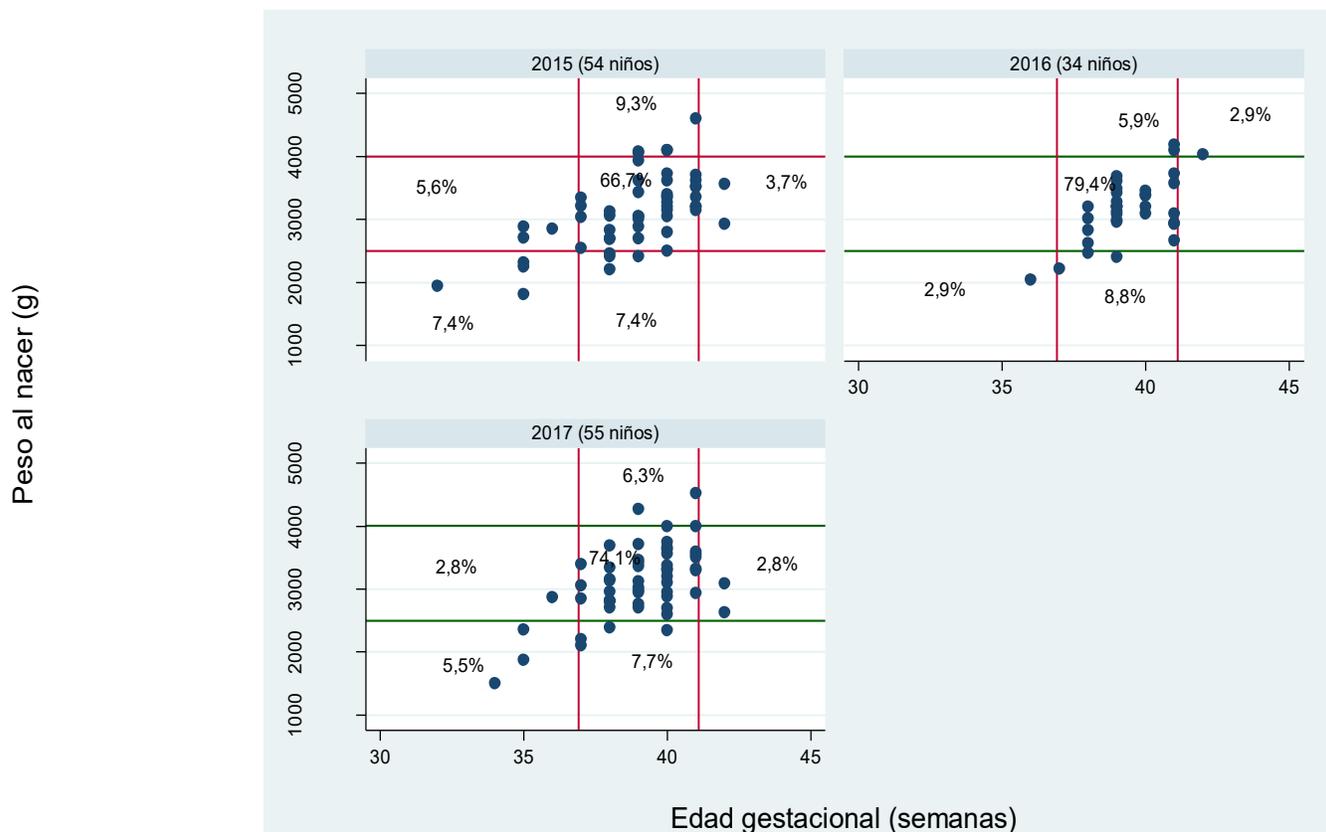
El 83,6% de los niños a los que se les realizó la prueba de tamizaje en el año 2017, tuvieron una edad gestacional a término (entre 37 a 41 semanas de gestación) y a su vez, un peso normal al nacer (entre 2500 g y 4000 g). (Gráfico 9)

Gráfico 9: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g) en el 2017 cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.



El 66.7, 74.1 y 79.4% de los niños referidos a endocrinología en estudio, tuvieron una edad gestacional a término (entre 37 a 41 semanas de gestación) y a su vez, un peso normal al nacer (entre 2500 g y 4000 g) en los años 2015, 2016 y 2017, respectivamente. (Gráfico 10) Ligeramente menor al de la población general

Gráfico 10: Relación entre la edad gestacional (semanas) y el peso al nacer (g), según año, de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 144 niños)



Resultados de Prueba de Tamizaje

Distribución de los resultados

La prueba de tamizaje consta de tres etapas, como se describió previamente. La población que es sometida a la prueba de tamizaje dos y tres va disminuyendo, por el mismo diseño del protocolo de tamizaje.

El promedio del valor de TSH del total de la primera prueba de tamizaje fue $2,71 \pm 5,56$ mU/L, con un rango de valores de entre 0,01 mU/L y 700,00 mU/L. El 75% de los pacientes en esta primera prueba de tamizaje tuvo valores de TSH de 3,30 mU/L o menos. (Gráfico 11) (Cuadro 3) De la población de los niños referidos por HC en el tamizaje, el promedio del valor de TSH de la primera prueba de tamizaje fue $97,7 \pm 166,2$ mU/L, con un

rango de valores de entre 9,8 mU/L y 700,0 mU/L. El 75% de las pruebas de esta primera prueba de tamizaje tuvo valores de 48,7 mU/L o menos. (Gráfico 12) (Cuadro 4)

El promedio del valor de TSH del total de la segunda prueba de tamizaje fue $8,23 \pm 31,42$ mU/L, con un rango de valores de entre 1,00 mU/L y 700,00 mU/L. El 75% de los pacientes en esta prueba de tamizaje tuvo valores de TSH de 7,00 mU/L o menos. (Gráfico 11) (Cuadro 3). El promedio del valor de TSH de la segunda prueba de tamizaje de esta población fue $17,7 \pm 19,6$ mU/L, con un rango de valores de entre 7,5 mU/L y 149,0 mU/L. El 75% de las pruebas de esta segunda prueba de tamizaje tuvo valores de 17,0 mU/L o menos. (Gráfico 12) (Cuadro 4)

El promedio del valor de TSH del total de la tercera prueba de tamizaje fue $8,04 \pm 4,77$ mU/L, con un rango de valores de entre 2,80 mU/L y 28,40 mU/L. El 75% de los pacientes en esta prueba de tamizaje tuvo valores de TSH de 9,58 mU/L o menos. (Gráfico 11) (Cuadro 3) El promedio del valor de TSH de la tercera prueba de tamizaje fue $9,5 \pm 2,4$ mU/L, con un rango de valores de entre 7,0 mU/L y 15,5 mU/L. El 75% de las pruebas de esta tercera prueba de tamizaje tuvo valores de 10,2 mU/L o menos. (Gráfico 12) (Cuadro 4)

Gráfico 11: Estadísticas descriptivas de los valores TSH para cada prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

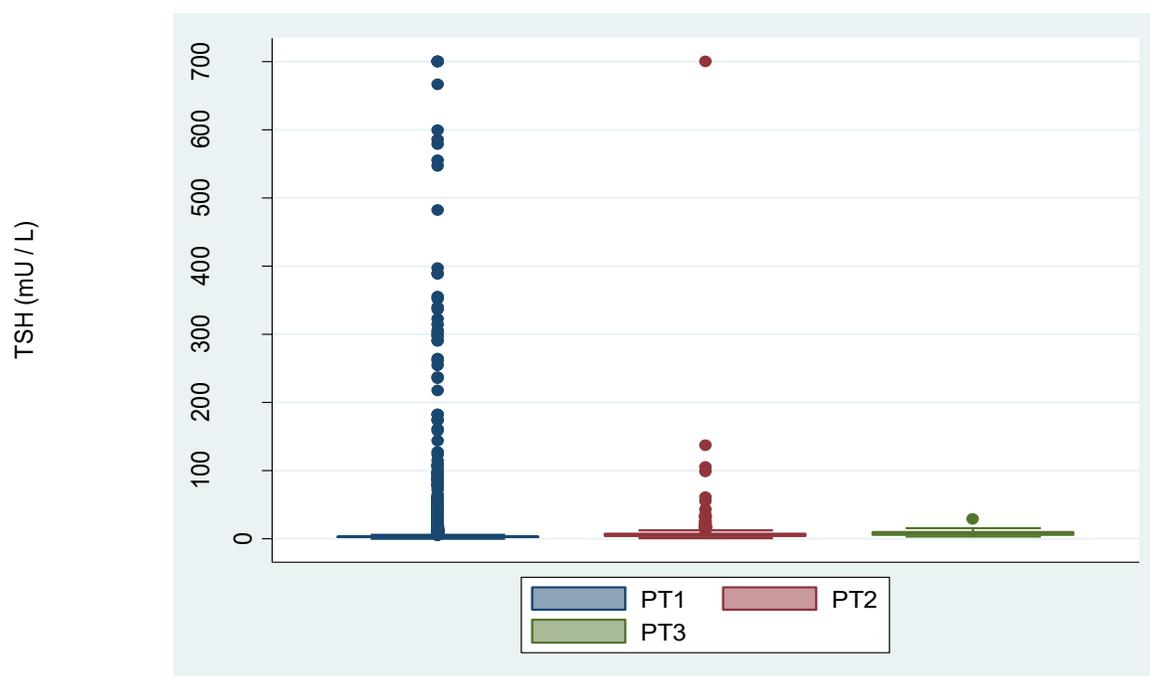
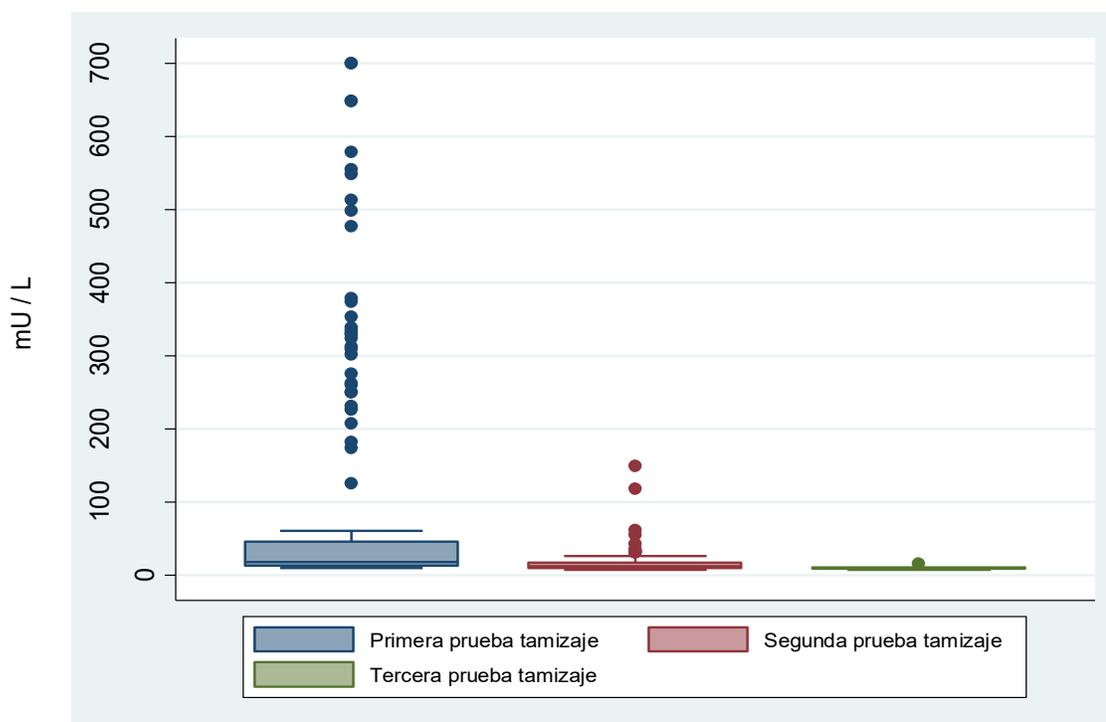


Gráfico 12: Estadísticas descriptivas de los valores TSH para cada prueba de tamizaje realizada en los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología, HNN años 2015 a 2017.



Cuadro 3: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH para cada prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

TSH (mU/L)	Niños	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
Primera	204.240	2,71	5,56	0,01	700,00	1,60	2,30	3,30
Segunda	541	8,23	31,42	1,00	700,00	3,43	4,75	7,00
Tercera	30	8,04	4,77	2,80	28,40	5,05	7,08	9,58

Cuadro 4: Estadísticas descriptivas de los valores TSH para cada prueba de tamizaje realizada, en los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología, HNN años 2015 a 2017.

Prueba de tamizaje (mU/L)	Niños	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
Primera	145	97,7	166,2	9,8	700,0	12,5	17,7	48,7
Segunda	95	17,7	19,6	7,5	149,0	9,3	11,9	17,0
Tercera	10	9,5	2,4	7,0	15,5	8,0	9,0	10,2

El análisis anterior induce a sospechar que la distribución de los valores de TSH de las pruebas de tamizaje no se distribuye normalmente, lo cual se verifica gráficamente y mediante la prueba de Shapiro-Francia.

Los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 1, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 85,3), lo que indica que los valores de TSH presentan asimetría positiva; es decir, el 99,9% de los pacientes tuvieron valores de TSH de 17,3 mU/L o menos. (Gráfico 13) Para poder visualizar los percentiles 99,5 y 99,85, se tomaron los valores de TSH en la prueba de tamizaje 1 menores o iguales a 30 mU/L. Así, se eliminaron los valores extremos que impiden la visualización de estos dos percentiles, el primero con corte TSH en 9.0 mUI/L y el segundo en 11.9mUI/L. (Gráfico 14) Los valores de TSH de la prueba de tamizaje 1 en los niños referidos por HC, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 2,1), lo que indica que los valores presentan asimetría positiva; es decir, el 77,9% de los pacientes tuvieron valores de 60,7 mU/L o menos (Gráfico 15).

Los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 2, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 20,1), lo que indica que los valores de TSH presentan asimetría positiva; es decir, el 96,9% de los pacientes tuvieron valores de TSH de 20,9 mU/L o menos. (Gráfico 16) Los valores de TSH de la prueba de tamizaje 2 en los niños referidos por HC, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 4,9), lo que indica que los valores presentan asimetría positiva; es decir, el 94,7% de los pacientes tuvieron valores de 34,8 mU/L o menos (Gráfico 17).

Los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 3, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 2,9), lo que indica que los valores de TSH presentan

asimetría positiva; es decir, el 93,3% de los pacientes tuvieron valores de TSH de 12,8 mU/L o menos. (Gráfico 18) Los valores de TSH de la prueba de tamizaje 3 en los niños referidos por HC, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 1,9), lo que indica que los valores presentan asimetría positiva; es decir, el 90,0% de los pacientes tuvieron valores de 10,2 mU/L o menos. (Gráfico 19)

Gráfico 13: Histograma de frecuencias de los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 1. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

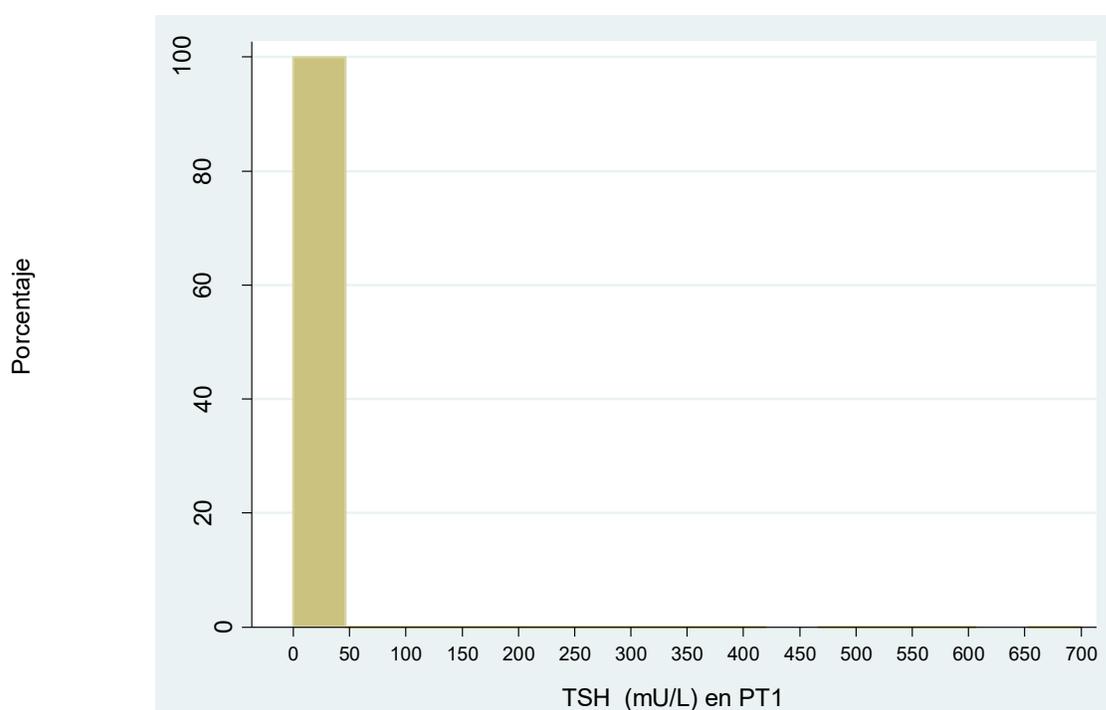


Gráfico 14: Histograma de frecuencias para los valores de TSH menores o iguales a 30 mU/L en la prueba de tamizaje 1. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

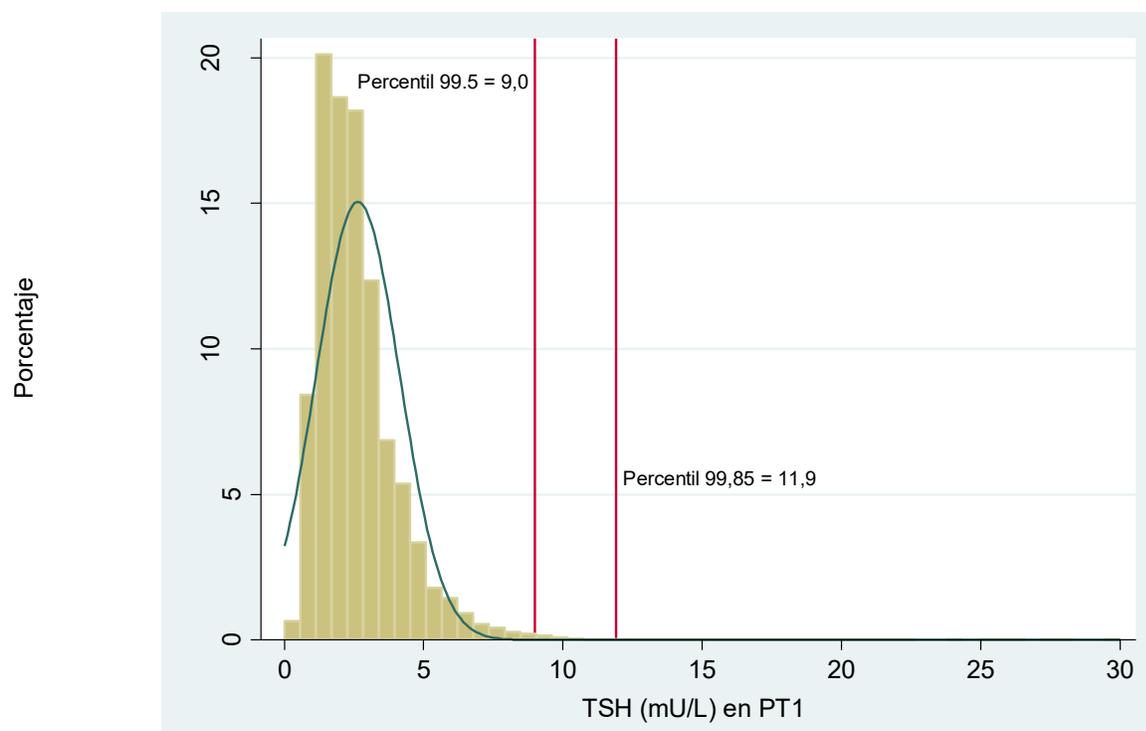


Gráfico 15: Histograma de frecuencias de los valores TSH de la prueba de tamizaje 1, de los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n=145 niños)

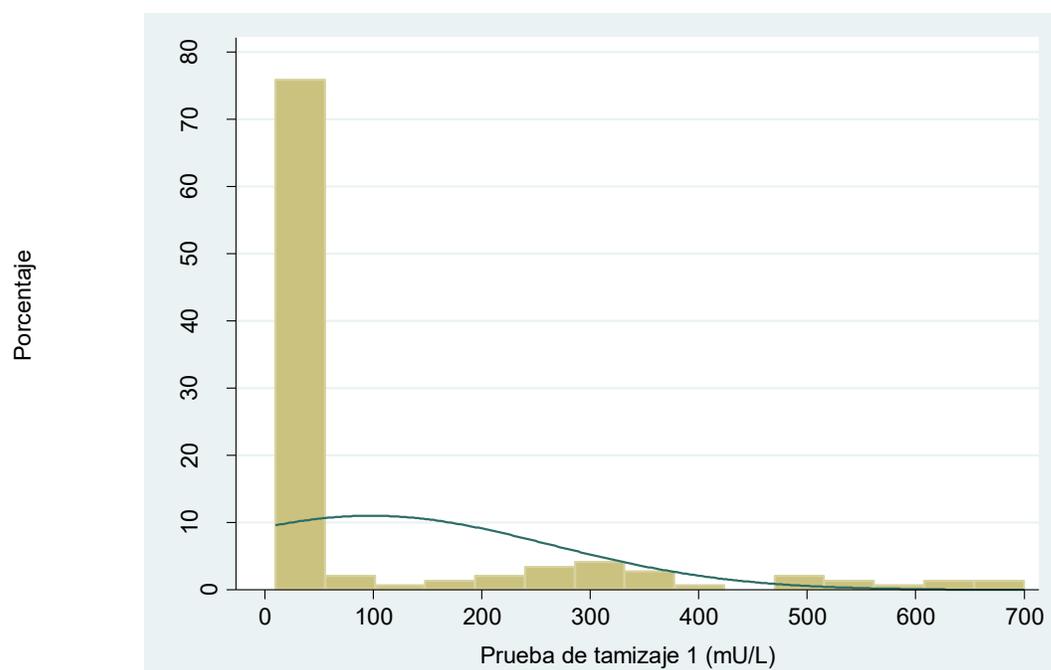


Gráfico 16: Histograma de frecuencias de los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 2. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

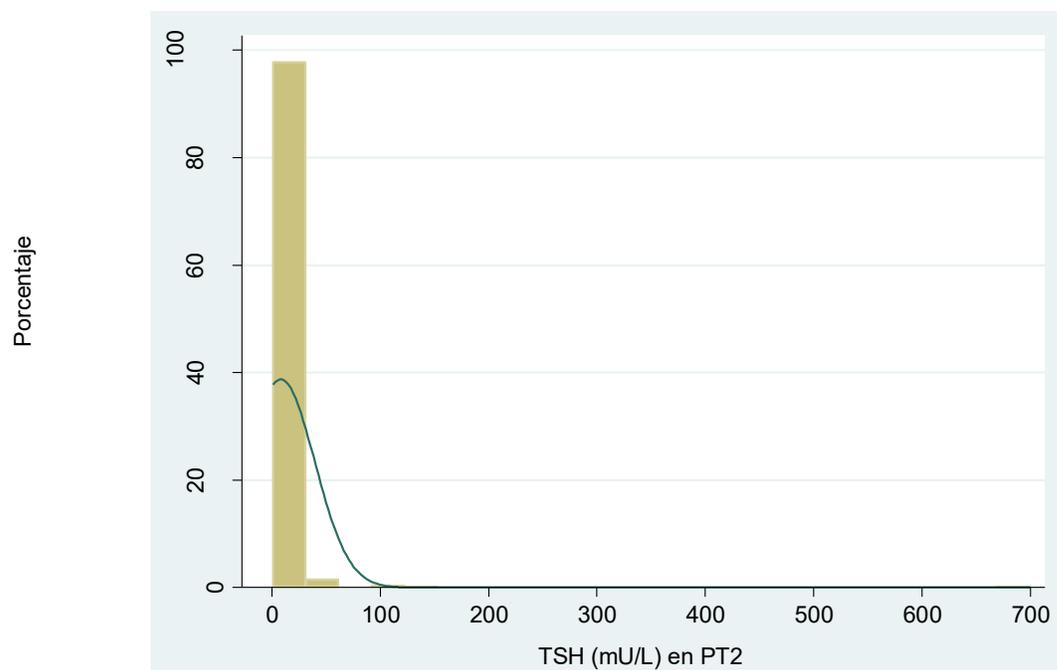


Gráfico 17: Histograma de frecuencias de los valores TSH de la prueba de tamizaje 2, de los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)

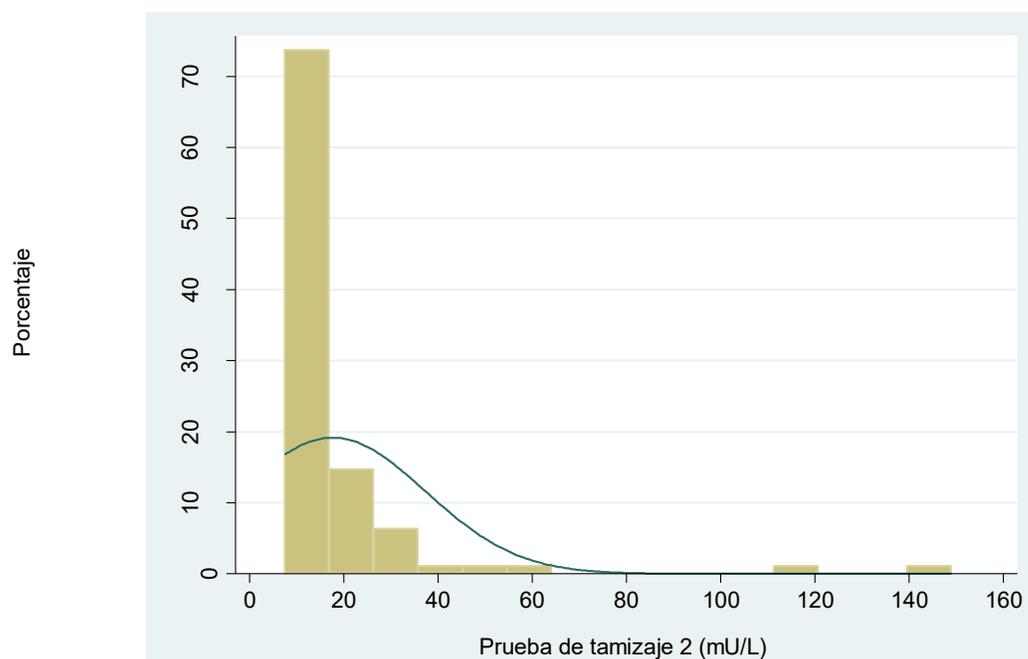


Gráfico 18: Histograma de frecuencias de los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje 3. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

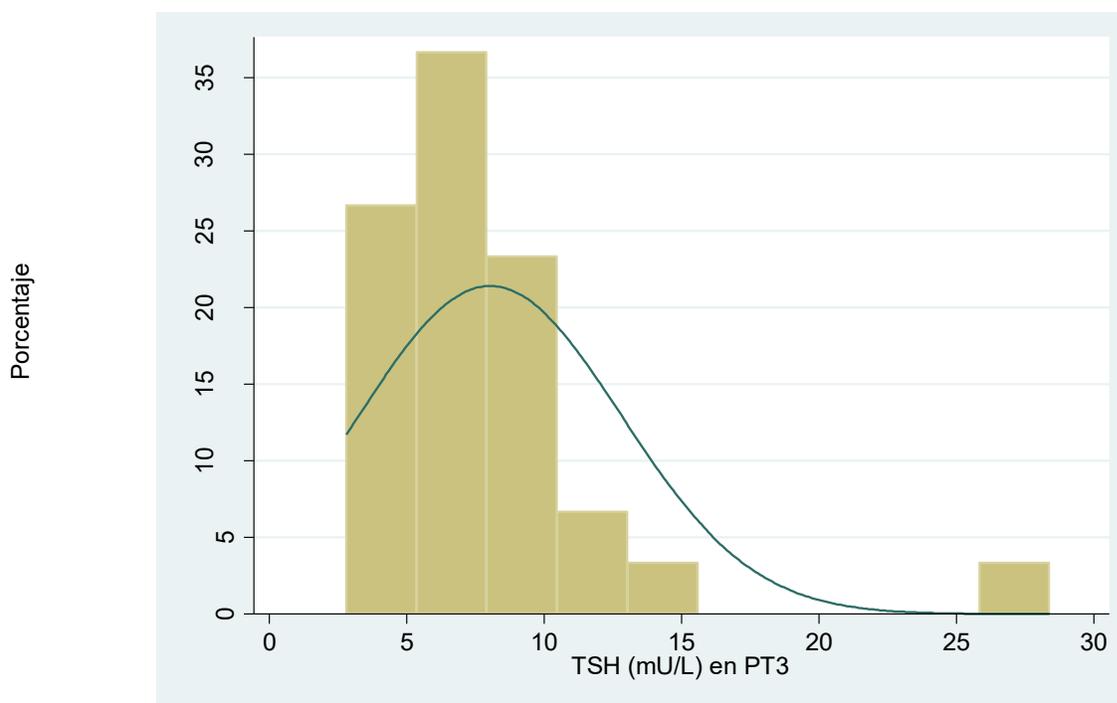
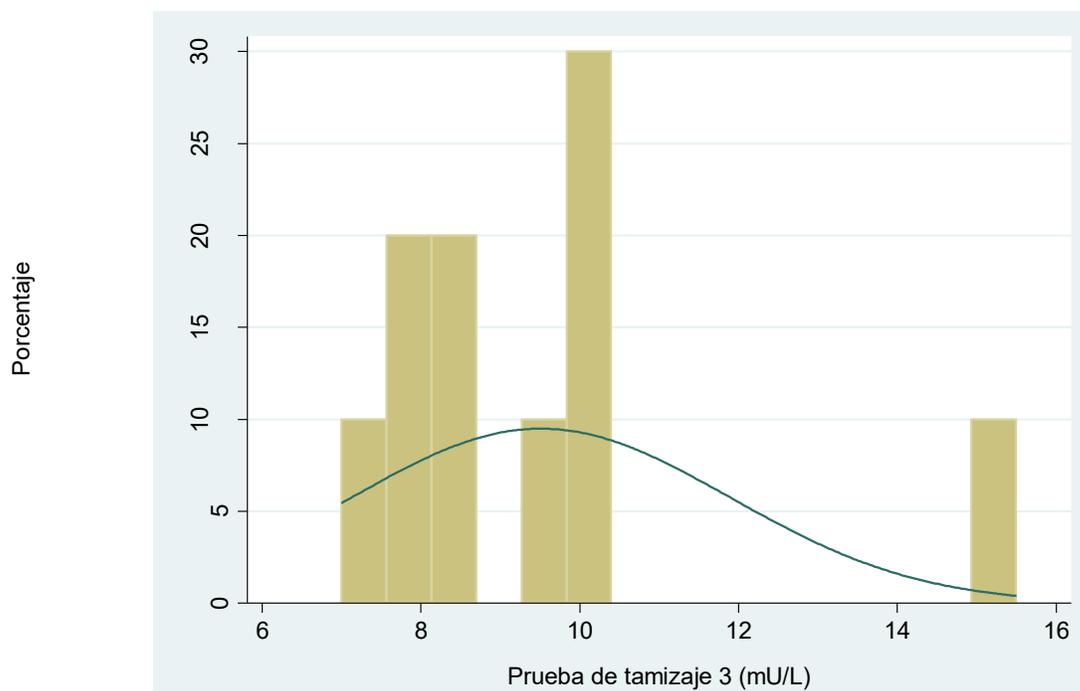


Gráfico 19: Histograma de frecuencias de los valores TSH de la prueba de tamizaje 3, de los niños referidos por HC. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 10 niños)



Para comprobar el supuesto de normalidad en los valores de las pruebas de tamizaje, se utilizó la prueba de Shapiro-Francia, en la que se prueban las siguientes hipótesis, utilizando un nivel de significancia del 5%:

- Ho: Los datos se distribuyen normalmente
- Ha: Los datos no se distribuyen normalmente

Se concluye que para los valores de TSH en las tres pruebas de tamizaje (tanto en el total como en los niños referidos por HC) de acuerdo con los gráficos anteriores, que ya mostraban que las distribuciones de los valores de TSH en las pruebas de tamizaje no se distribuyen normalmente, sino que presentan distribuciones asimétricas positivas. (Cuadro 5) (Cuadro 6)

Cuadro 5: Pruebas de normalidad para los valores de TSH del total de la prueba de tamizaje por medio de la prueba Shapiro-Francia.

Prueba	Pacientes	W'	V'	Valor z	Valores de p
PT1	204.240	0,08797	9,0*10 ⁴	35,98	0,00001*
PT2	541	0,09664	349,61	12,91	0,00001*
PT3	30	0,70708	10,33	4,28	0,00001*

** Los valores de las pruebas de tamizaje no se distribuyen normalmente con un nivel de significancia del 5%.*

Cuadro 6: Pruebas de normalidad de los valores TSH de las pruebas de tamizaje de los niños referidos por HC por medio de la prueba Shapiro-Francia.

Prueba	Pacientes	W'	V'	Valor z	Valores de p
Tamizaje 1	145	0,58647	50,788	7,505	0,00001*
Tamizaje 2	95	0,44388	48,188	7,114	0,00001*
Tamizaje 3	10	0,79233	3,472	2,186	0,01440*

** Los valores de las pruebas de tamizaje no se distribuyen normalmente con un nivel de significancia del 5%.*

Distribución de los resultados por año

Más del 99% del total de niños, requirieron una sola prueba de tamizaje en cada año de estudio (Gráfico 20). Los niños referidos a endocrinología en todos los años, la mayoría de los pacientes requirieron llegar a la segunda prueba de tamizaje, mientras que solo un 6.8% requirieron una tercera prueba de tamizaje (Gráfico 21)

Gráfico 20: Número de pruebas de tamizaje realizadas, según año de nacimiento del total de niños. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

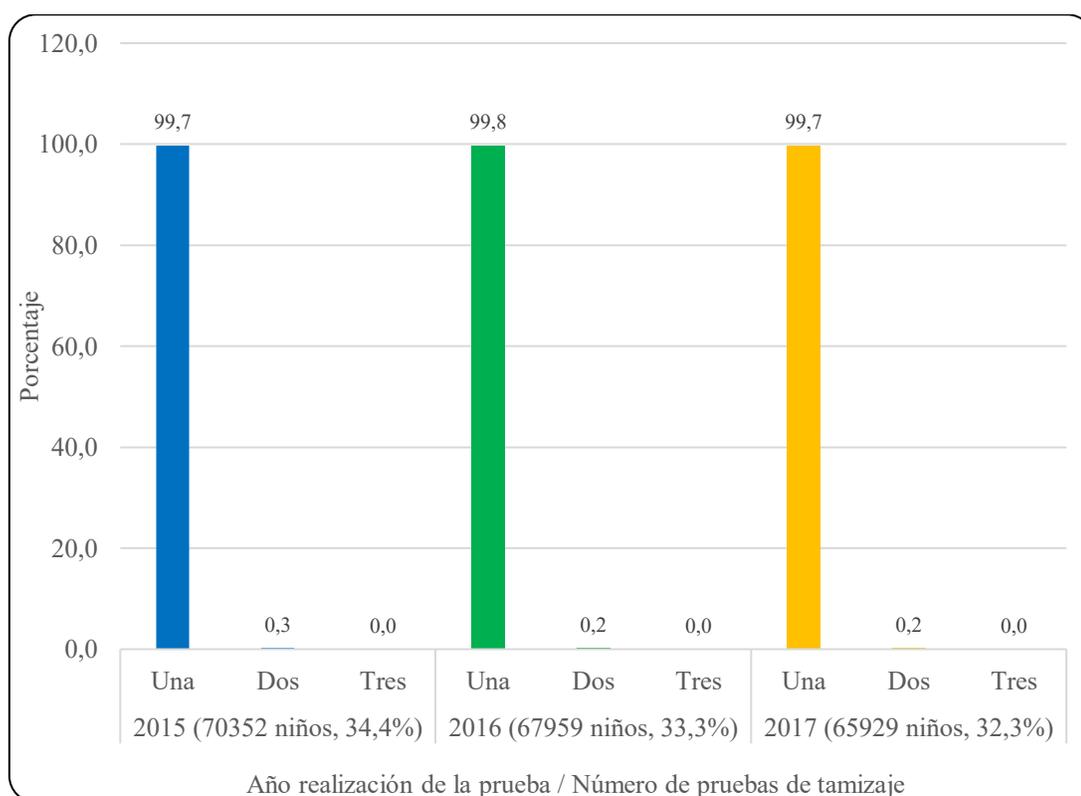
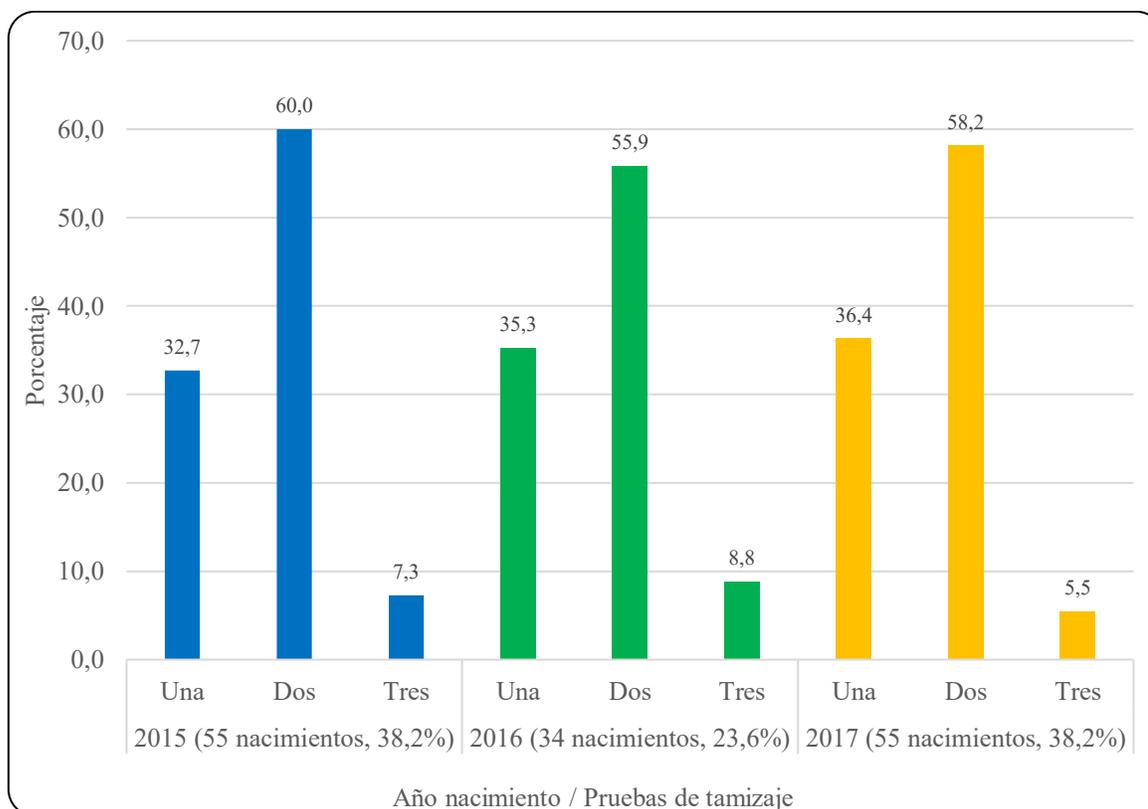
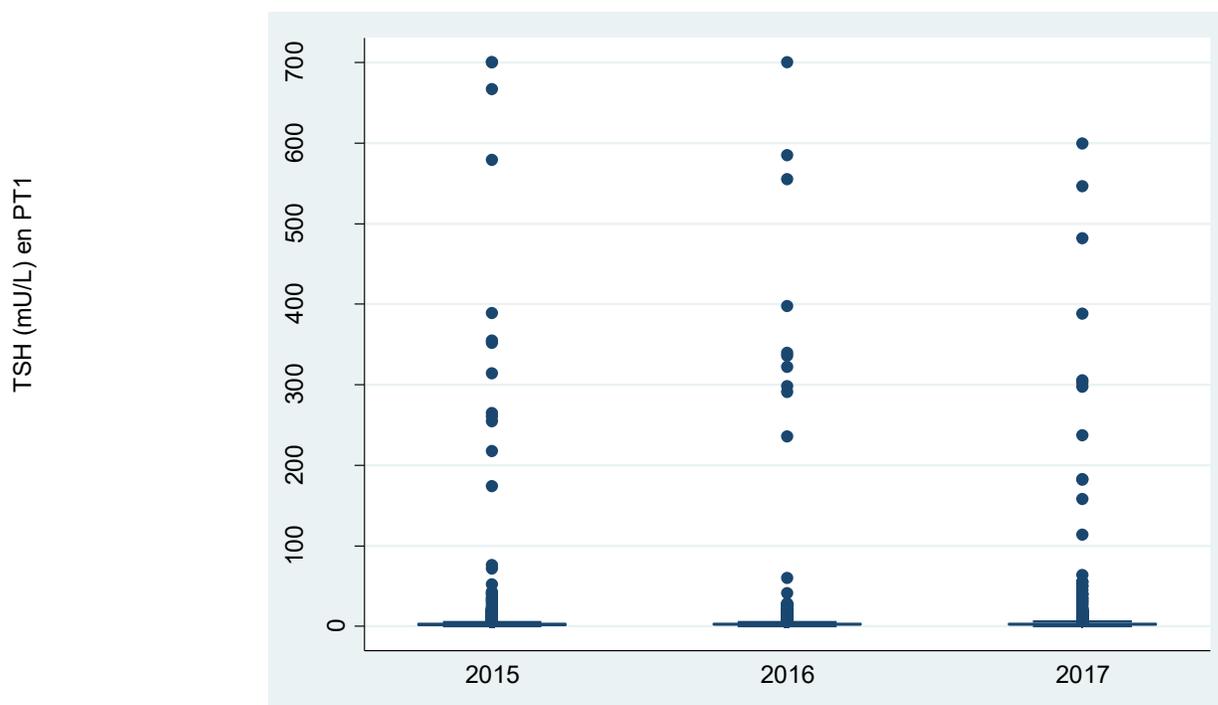


Gráfico 21: Número de pruebas de tamizaje realizadas, según año de nacimiento de los niños referidos por HC en la prueba tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños)



Al distribuir las pruebas de tamizaje por año, el promedio del valor de TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada en el año 2015 fue $2,56 \pm 6,19$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 0,01 mU/L y 700,00 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 3,10 mU/L o menos. El promedio del TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada en el año 2016 fue $2,70 \pm 5,41$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 0,20 mU/L y 700,00 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores de TSH en esta prueba de tamizaje de 3,20 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada en el año 2017 fue $2,88 \pm 4,95$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 0,20 mU/L y 599,10 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores de TSH en esta prueba de tamizaje de 3,40 mU/L o menos. (Gráfico 22) (Cuadro 7)

Gráfico 22: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje año 2015 a 2017.



Cuadro 7: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH del total de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje año 2015 a 2017.

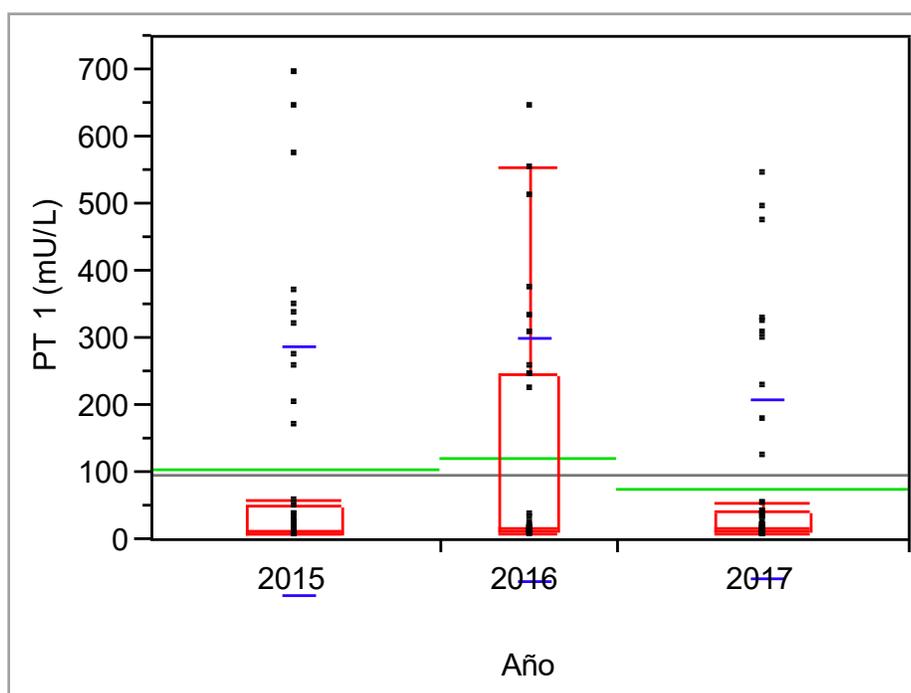
Año	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
2015	70352	2,56	6,19	0,01	700,00	1,40	2,10	3,10
2016	67959	2,70	5,41	0,20	700,00	1,60	2,30	3,20
2017	65929	2,88	4,95	0,20	599,10	1,80	2,50	3,40

Mientras que el promedio del valor de TSH de la primera prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2015 fue $104,6 \pm 185,4$ mU/L, con un rango de valores de entre 9,8 mU/L y 700,0 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 51,9 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH de la primera prueba de

tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2016 fue $121,8 \pm 181,8$ mU/L, con un rango de valores de entre 10,3 mU/L y 648,0 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 250,0 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH de la primera prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2017 fue $77,5 \pm 134,8$ mU/L, con un rango de valores de entre 10,0 mU/L y 548,5 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 44,3 mU/L o menos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, los valores medianos de la primera prueba de tamizaje son iguales estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,6701$). (Gráfico 23) (Cuadro 8)

Gráfico 23: Estadísticas descriptivas de los valores TSH de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de nacimiento de los niños referidos por HC en la prueba tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN año 2015 a 2017. (n = 145 niños)



Cuadro 8: Estadísticas descriptivas de los valores TSH de la primera prueba de tamizaje realizada, según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n=145 niños)

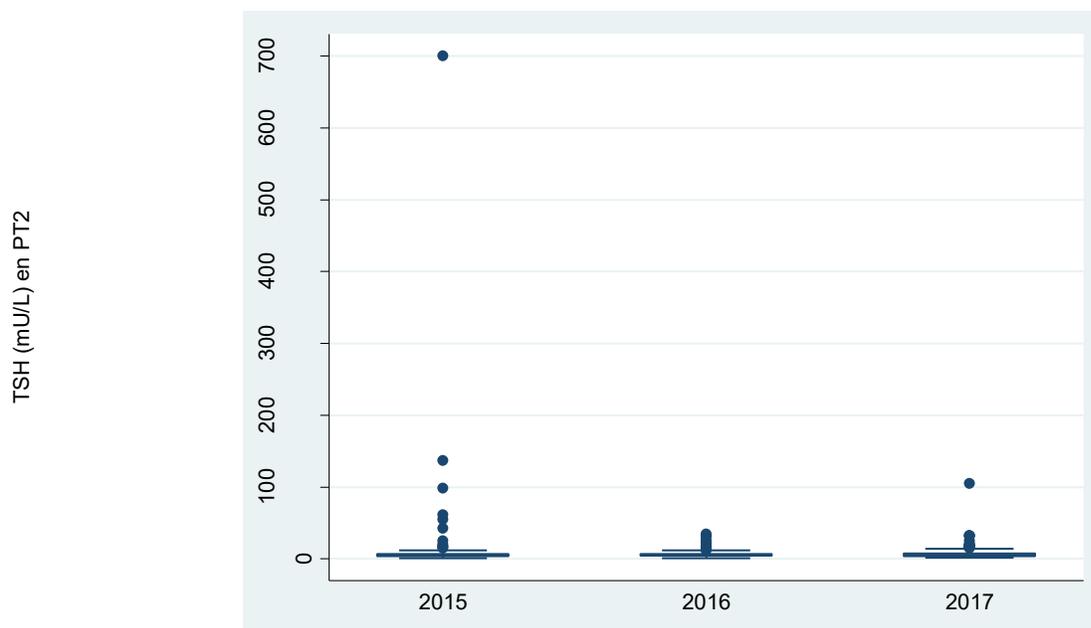
Año	Niños	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-cuadrado	Valor de p
2015	55	104,6	185,4	9,8	700	11,8	16,5	51,9	3849,5		
2016	34	121,8	181,8	10,3	648	13,4	19,1	250	2650	0,801	0,6701
2017	56	77,5	134,8	10	548,5	12,6	17,7	44,3	3940,5		

El promedio del valor de TSH del total de la segunda prueba de tamizaje realizada en el año 2015 fue $10,34 \pm 49,87$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 1,00 mU/L y 700,00 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 6,85 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH del total de la segunda prueba de tamizaje realizada en el año 2016 fue $6,50 \pm 5,38$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 1,10 mU/L y 34,80 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 7,01 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH del total de la segunda prueba de tamizaje realizada en el año 2017 fue $7,30 \pm 9,16$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 1,50 mU/L y 105,00 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 7,94 mU/L o menos. (Gráfico 24) (Cuadro 9)

Cuadro 9: Estadísticas descriptivas de los valores totales de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

Año	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
2015	207	10,34	49,87	1,00	700,00	3,05	4,50	6,85
2016	158	6,50	5,38	1,10	34,80	3,75	4,92	7,01
2017	176	7,30	9,16	1,50	105,00	3,48	4,78	7,94

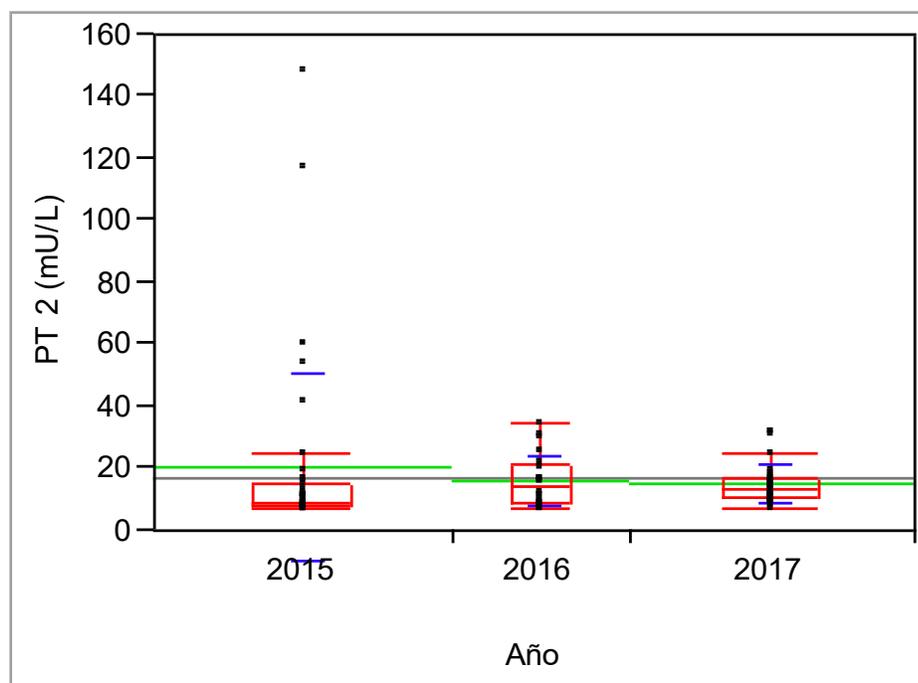
Gráfico 24: Estadísticas descriptivas de los valores totales de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.



En la prueba de tamizaje dos, el valor promedio de TSH en los niños referidos por HC en el año 2015 fue $20,9 \pm 30,2$ mU/L, con un rango de valores de entre 7,5 mU/L y 149,0 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 15,7 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH de la segunda prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2016 fue $16,4 \pm 8,2$ mU/L, con un rango de valores de entre 7,8 mU/L y 34,8 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 21,5 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH de la segunda prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2017 fue $15,3 \pm 6,3$ mU/L, con un rango de valores de entre 7,9 mU/L y 32,6 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 16,9 mU/L o menos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, el valor mediano de TSH de la segunda prueba de tamizaje en el año 2015 es mayor de los valores medianos de la prueba de tamizaje de los años 2016 y 2017. ($p = 0,0387$). (Gráfico 25) (Cuadro 10)

Gráfico 25: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)



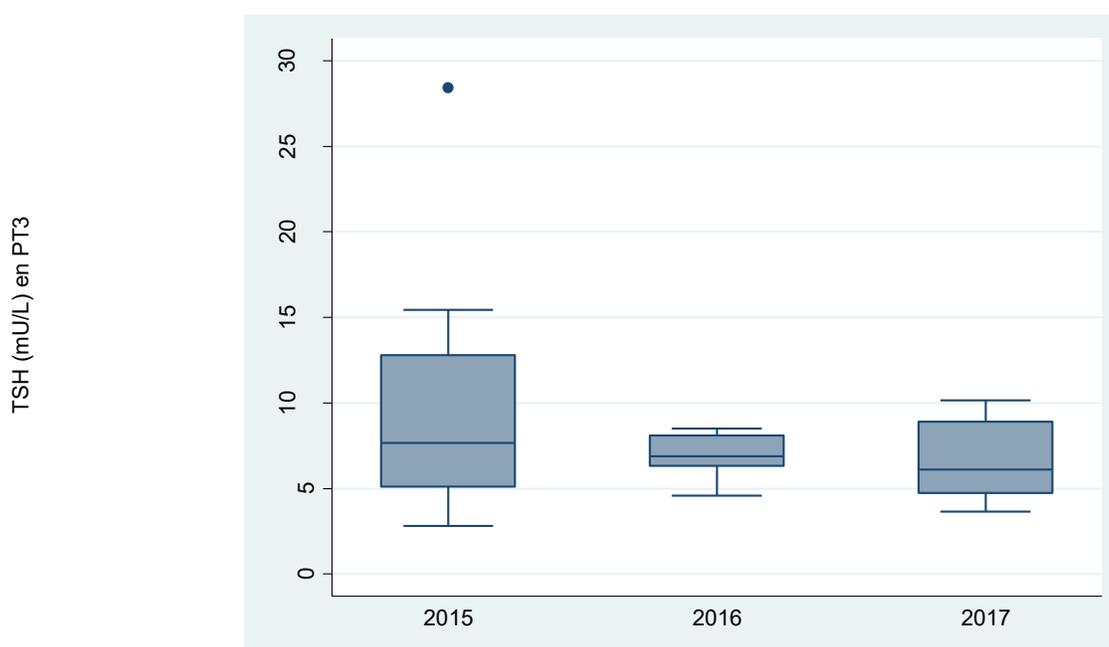
Cuadro 10: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la segunda prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)

Año	Niños	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-cuadrado	Valor de p
2015	37	20,9	30,2	7,5	149,0	8,6	9,4	15,7	1429,0		
2016	22	16,4	8,2	7,8	34,8	9,6	14,7	21,5	1151,5	6,504	0,0387*
2017	36	15,3	6,3	7,9	32,6	11,3	13,9	16,9	1884,5		

El promedio del valor de TSH del total de la tercera prueba de tamizaje realizada en el año 2015 fue $10,21 \pm 7,12$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 2,80 mU/L y 28,40 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 12,80 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH del total de la tercera prueba de tamizaje realizada en el año 2016 fue $6,86 \pm 1,28$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 4,60 mU/L y 8,50

mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 8,10 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH del total de la tercera prueba de tamizaje realizada en el año 2017 fue $6,73 \pm 2,35$ mU/L, con un rango de valores de TSH entre 3,70 mU/L y 10,20 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 9,19 mU/L o menos. (Gráfico 26) (Cuadro 11)

Gráfico 26: Estadísticas descriptivas de los valores totales de TSH de la tercera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje año 2015 a 2017.



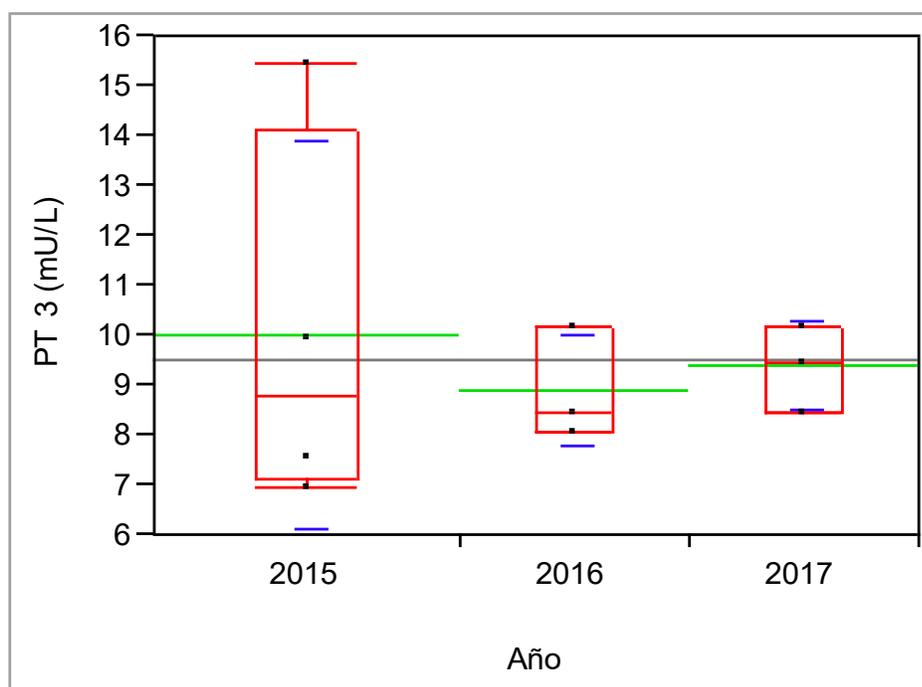
Cuadro 11: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH del total de la tercera prueba de tamizaje realizada, según año de realización de la prueba. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.

Año	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
2015	11	10,21	7,12	2,8	28,4	5,1	7,65	12,8
2016	7	6,86	1,28	4,6	8,5	6,3	6,9	8,1
2017	12	6,73	2,35	3,7	10,2	4,64	6,13	9,19

El promedio del valor de TSH de la tercera prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2015 fue $10,0 \pm 3,9$ mU/L, con un rango de valores de entre 7,0 mU/L y 15,5 mU/L. El 75% de los pacientes tuvo valores en esta prueba de tamizaje de 14,1 mU/L o menos. El promedio del valor de TSH de la tercera prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2016 fue $8,9 \pm 1,1$ mU/L, con un rango de valores de entre 8,1 mU/L y 10,2 mU/L. El promedio del valor de TSH de la tercera prueba de tamizaje en los niños referidos por HC en el año 2017 fue $9,4 \pm 0,9$ mU/L, con un rango de valores de entre 8,5 mU/L y 10,2 mU/L.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, los valores de TSH medianos de la tercera prueba de tamizaje son iguales estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,8414$). (Gráfico 27) (Cuadro 12)

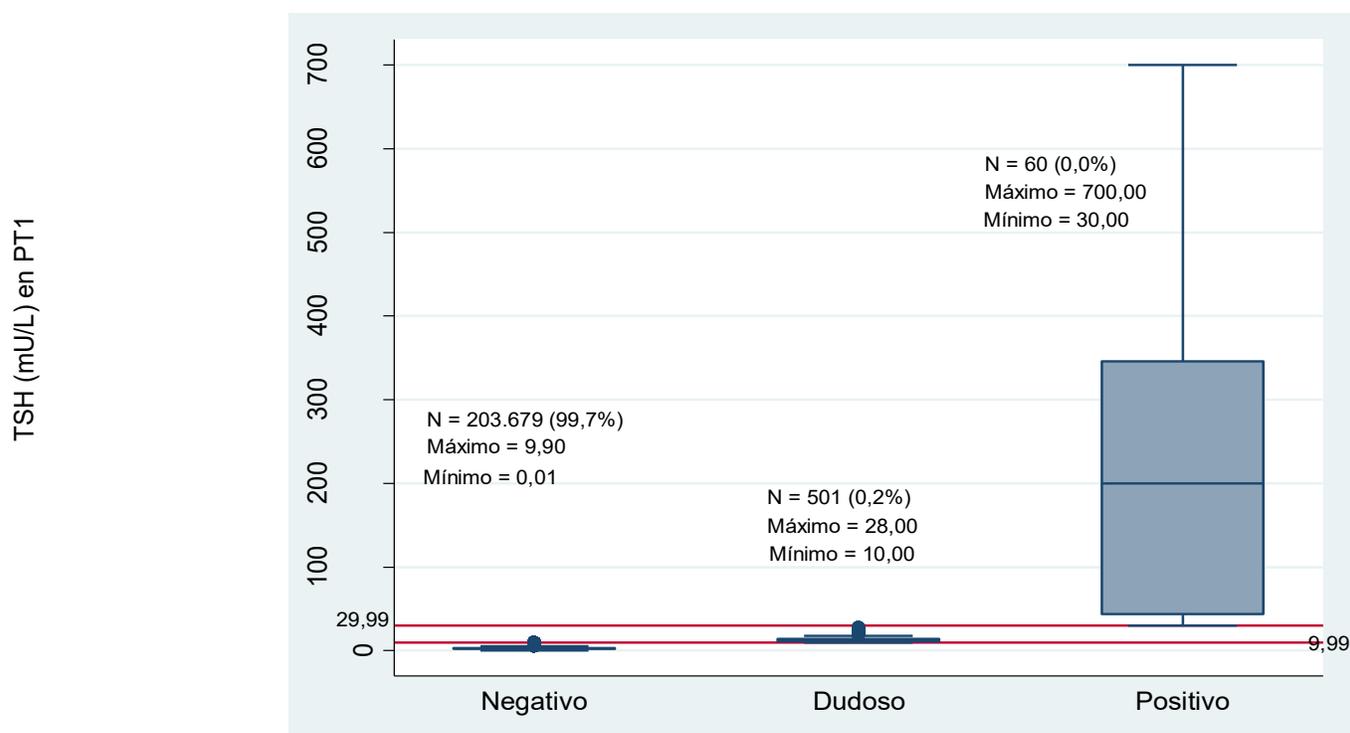
Gráfico 27: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la tercera prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 10 niños)



Cuadro 12: Estadísticas descriptivas de los valores de TSH de la tercera prueba de tamizaje realizada (mU/L), según año de nacimiento de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal. Servicio de Endocrinología del HNN año 2015 a 2017. (n = 10 niños)

Año	Niños	Promedio	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-cuadrado	Valor de p
2015	4	10,0	3,9	7,0	15,5	7,2	8,8	14,1	20,0		
2016	3	8,9	1,1	8,1	10,2	8,1	8,5	-	16,0	0,345	0,8414
2017	3	9,4	0,9	8,5	10,2	8,5	9,5	-	19,0		

Gráfico 28: Distribución por categorías del total de valores de TSH agrupados en la primera prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.



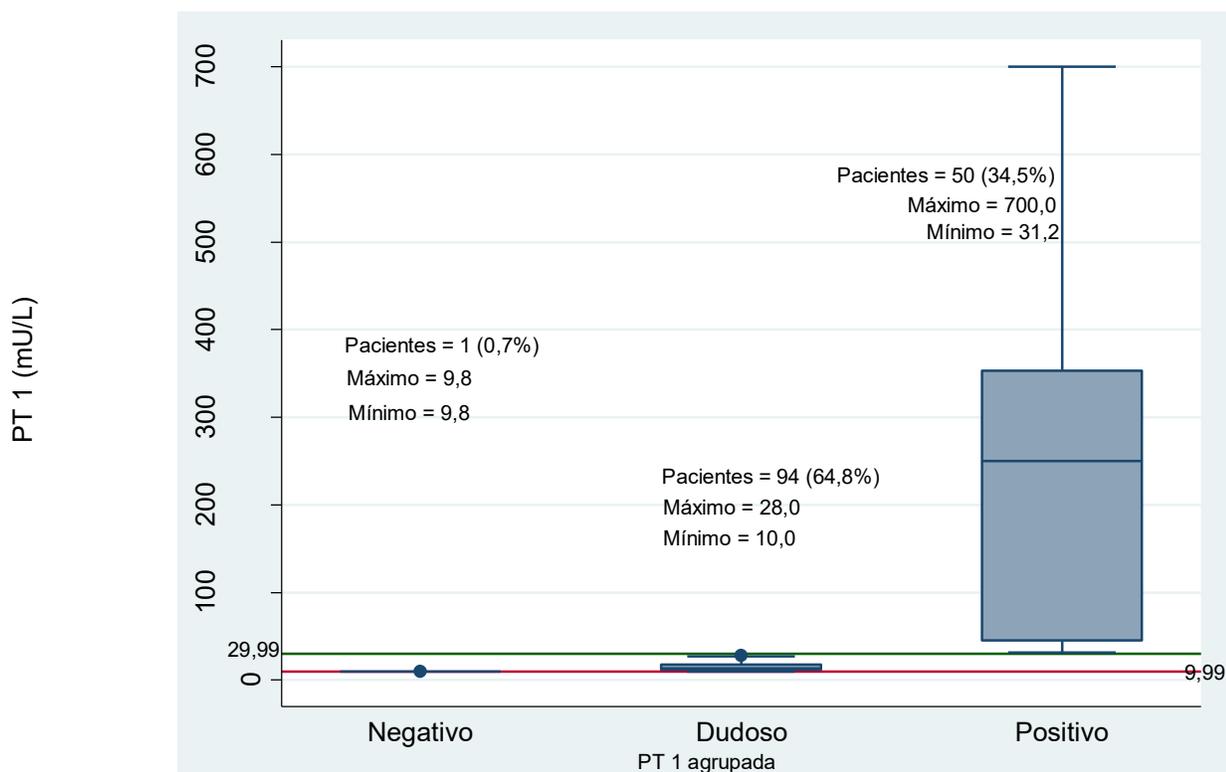
Distribución de la población dentro del tamizaje

La primera prueba de tamizaje se divide en tres grupos según los puntos de corte de TSH:

- TSH < 10,0 mU/L, tamizaje negativo.
- TSH entre 10,0 mU/L y 29,9 mU/L, tamizaje dudoso.
- TSH \geq 30,0 mU/L, tamizaje positivo.

A 60 pacientes de los que se les realizó la primera prueba de tamizaje resultaron positivos. (Gráfico 28) De los pacientes referidos a endocrino el 34,5% proviene de la primera prueba de tamizaje positiva. (Gráfico 29)

Gráfico 29: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal sometidos a la primera prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños)



Los niños de la categoría dudosos del primer tamizaje pasan a la prueba de tamizaje 2, que se divide en tres grupos según el punto de corte de TSH:

- TSH < 8,0 mU/L, tamizaje negativo.
- TSH entre 8,0 mU/L y 9,99 mU/L, tamizaje dudoso.
- TSH \geq 10,0 mU/L, tamizaje positivo

Solo 13,2% de todos los niños a los que se les realizó la segunda prueba de tamizaje resultaron positivos. (Gráfico 30) Estos representan el 69,5% de los niños referidos por HC en el tamizaje a los que se les realizó una segunda prueba de tamizaje. (Gráfico 31)

Gráfico 30: Distribución por categorías del total de valores de TSH agrupados en la segunda prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

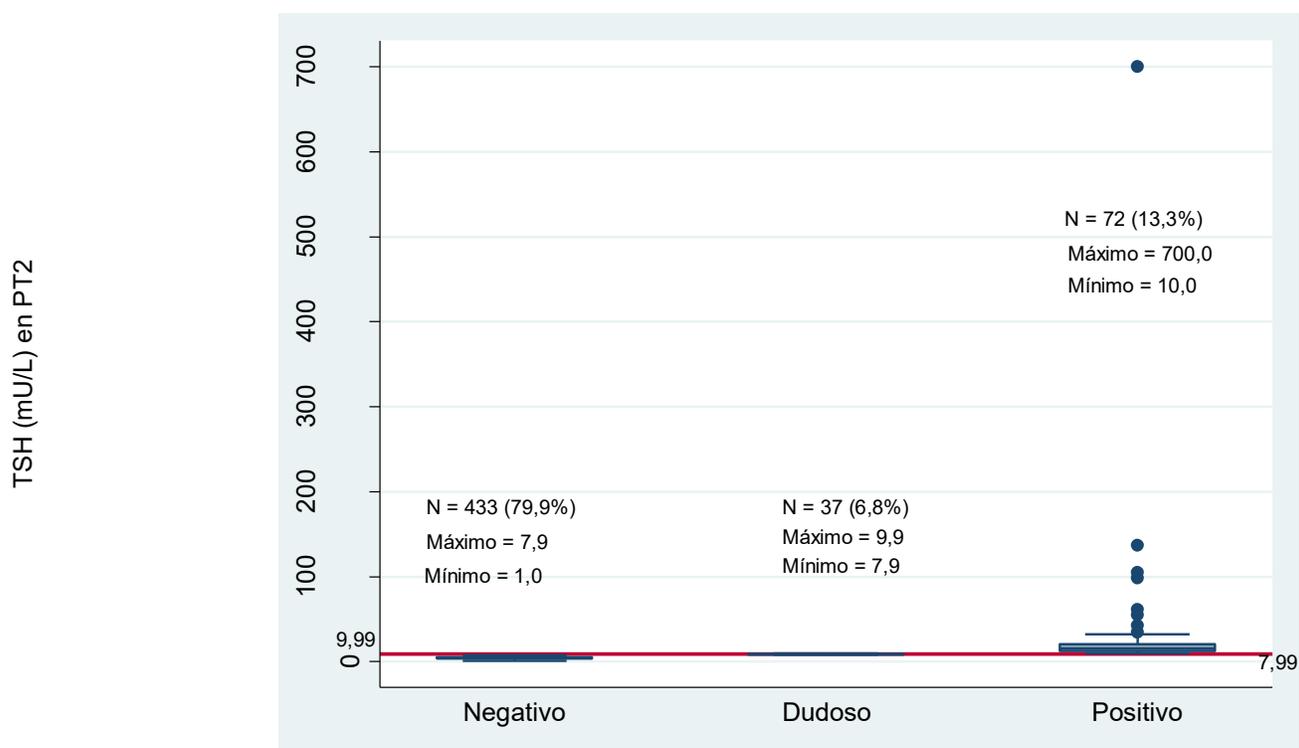
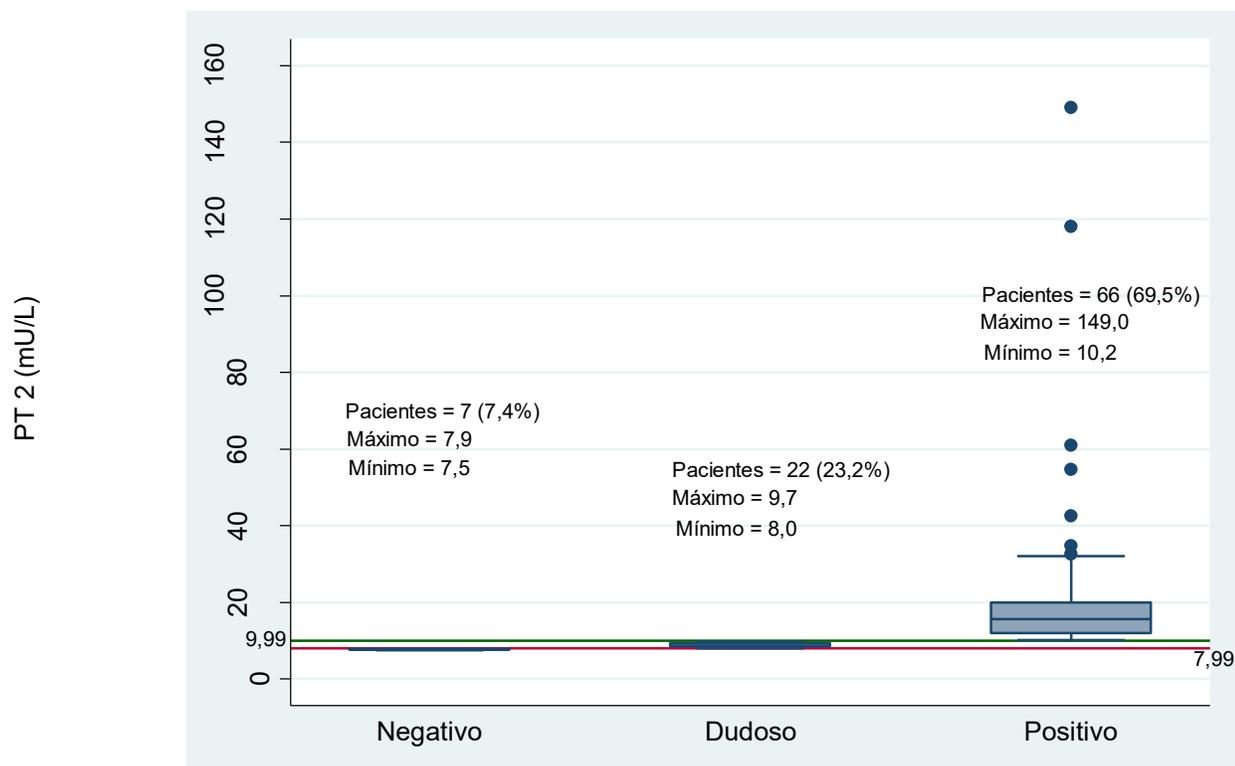


Gráfico 31: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal sometidos a la segunda prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 95 niños)



Los niños de la categoría dudoso del segundo tamizaje pasan a la prueba de tamizaje 3. Esta se divide en dos categorías según punto de corte de TSH:

- TSH < 8,0 mU/L, tamizaje negativo.
- TSH ≥ 8,0 mU/L, tamizaje positivo.

El 36,7% de los pacientes a los que se les realizó la tercera prueba de tamizaje resultaron positivos. (Gráfico 32) De los pacientes referidos a endocrino a los que se les realizó una tercera prueba, solo 80,0% de los pacientes tuvieron la prueba por encima del corte. (Gráfico 33)

Gráfico 32: Distribución por categorías del total de valores de TSH agrupados en la tercera prueba de tamizaje realizada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje años 2015 a 2017.

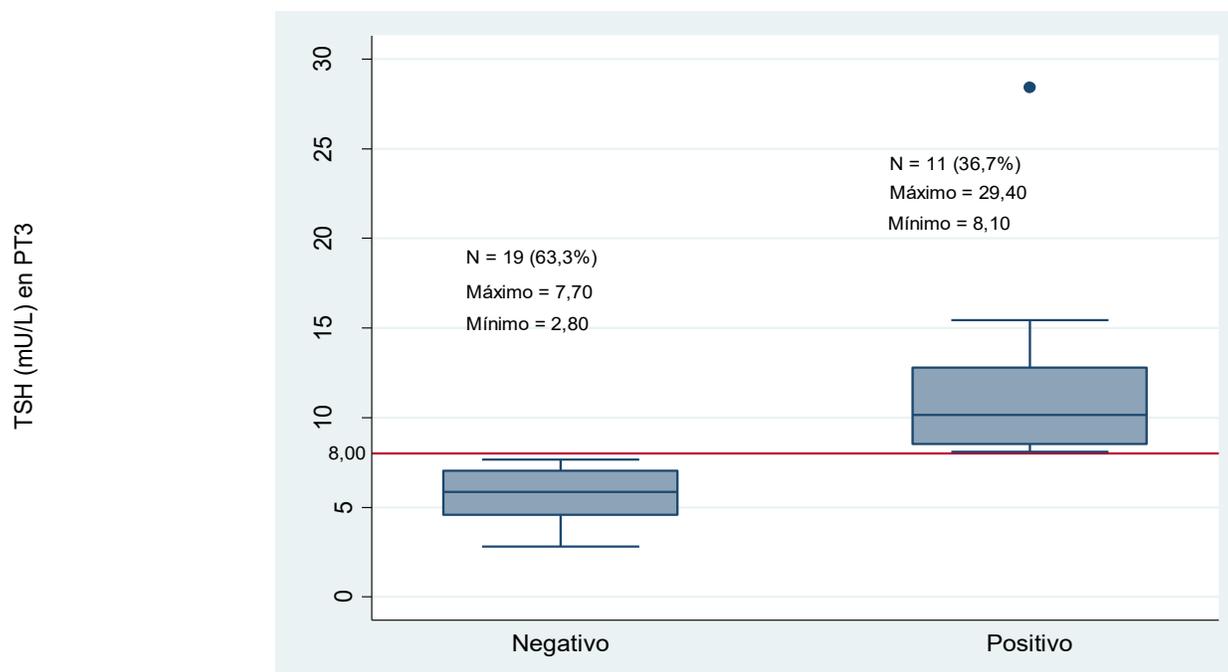
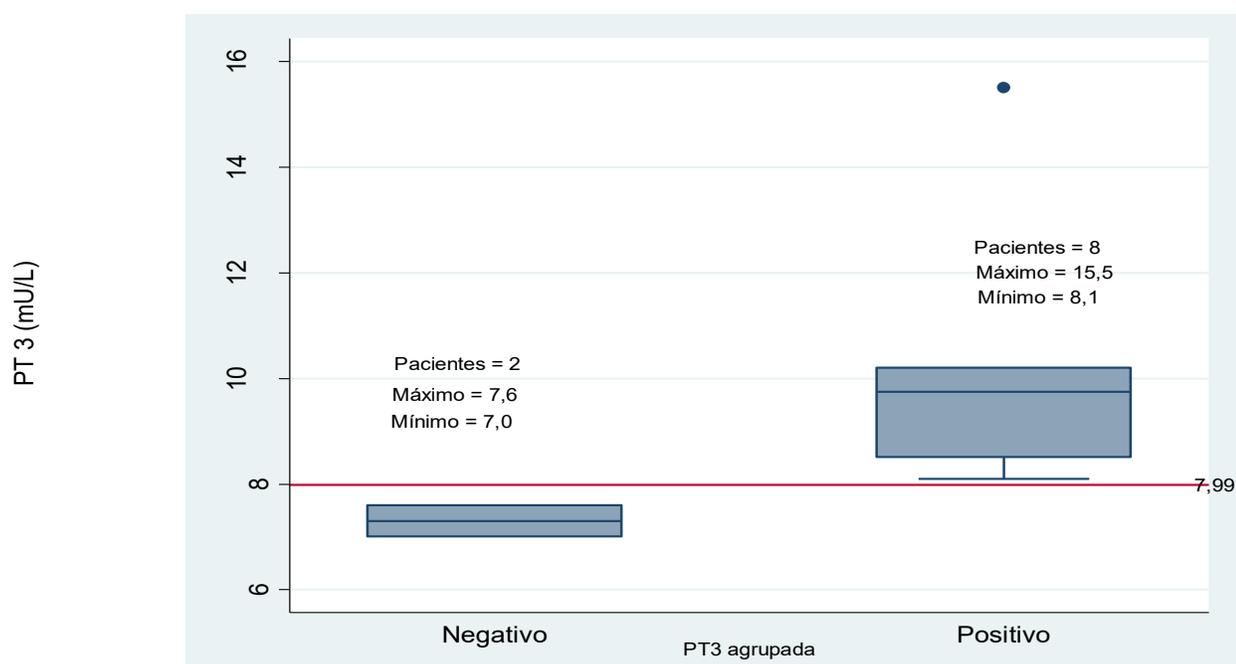


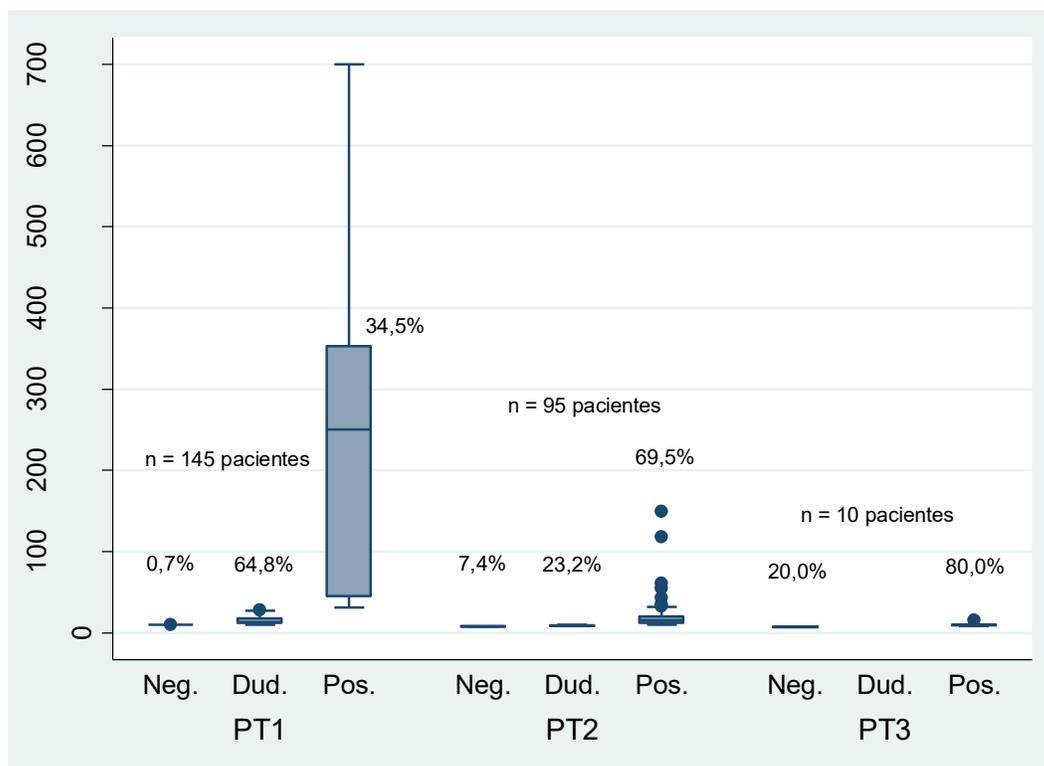
Gráfico 33: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal sometidos a la tercera prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 10 niños)



Cuando vemos en resumen la distribución de las tres pruebas de tamizaje, el 80% de los niños referidos por HC, tuvieron la primera o la segunda prueba de tamizaje positiva.

(Gráfico 34)

Gráfico 34: Distribución por categorías según valor de TSH de los niños referidos por HC en el tamizaje neonatal en las tres pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN años 2015 a 2017. (n = 145 niños)



Relación entre peso al nacer y el resultado de la prueba de tamizaje

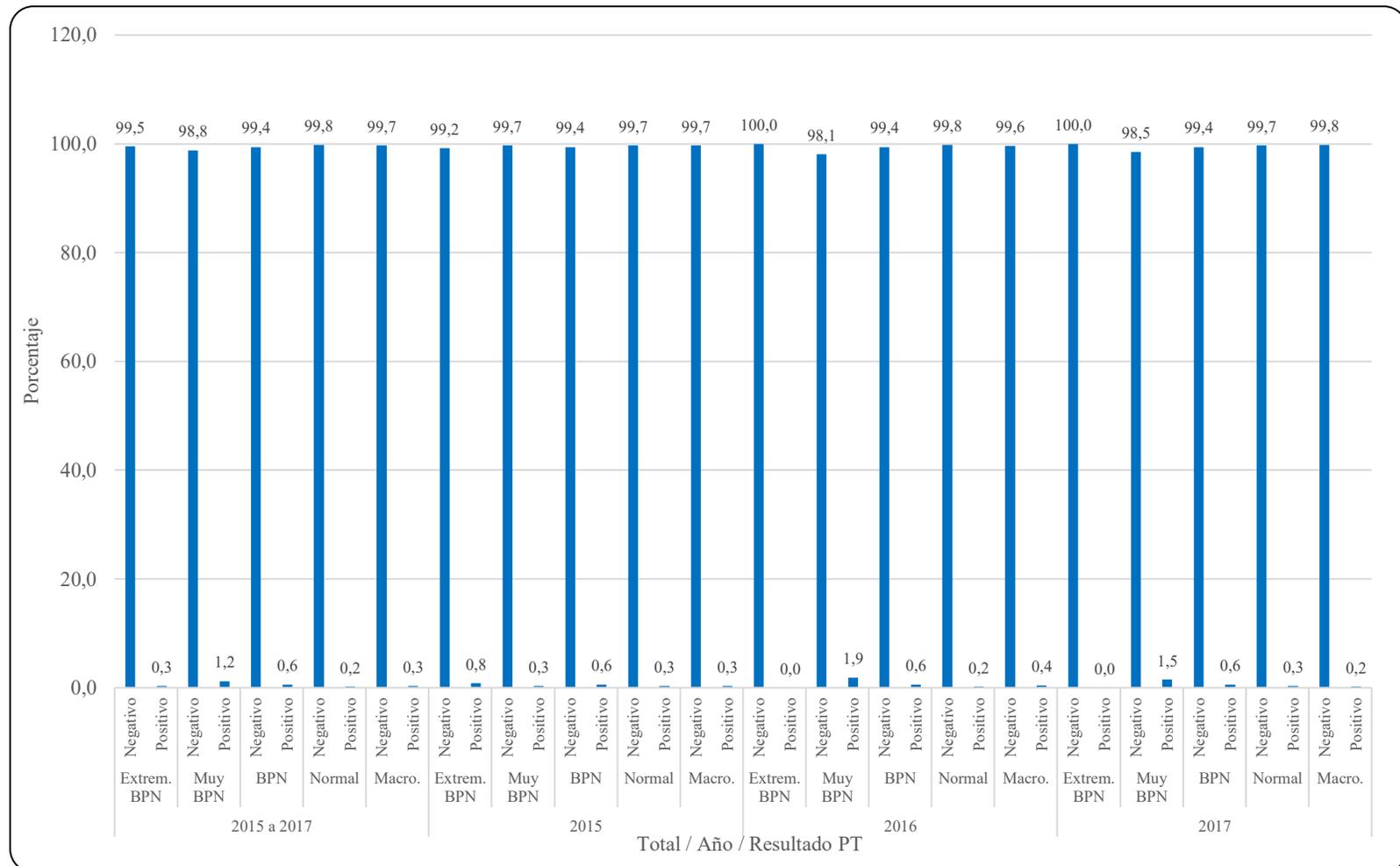
Los porcentajes de pruebas de tamizaje positivas y negativas para cada uno de los grupos de pesos al nacer son muy similares, y se comportan de la misma manera durante los años 2015 al 2017. (Cuadro 13) (Gráfico 35)

Cuadro 13: Relación entre el peso al nacer (g), el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.

Total	Peso al nacer	Resultado					
		PT	Niños	Porcentaje	Mínimo	Máximo	
2015 a 2017	Extremadamente	Negativo	384	99,5	0,2	9,4	
		Positivo	1	0,3	12,1	12,1	
	Muy BPN	Negativo	1091	98,8	0,3	9,8	
		Positivo	13	1,2	10,3	59,6	
	BPN	Negativo	12897	99,4	0,2	9,9	
		Positivo	79	0,6	10,0	700,0	
	Normal	Negativo	178970	99,8	0,01	9,9	
		Positivo	438	0,2	10,0	700,0	
	Macrosómico	Negativo	9392	99,7	0,2	9,9	
		Positivo	561	0,3	10,1	584,9	
	2015	Extremadamente	Negativo	122	99,2	0,2	9,1
			Positivo	1	0,8	12,1	12,1
Muy BPN		Negativo	387	99,7	0,3	9,8	
		Positivo	1	0,3	11,8	11,8	
BPN		Negativo	4401	99,4	0,2	9,8	
		Positivo	27	0,6	10,0	31,2	
Normal		Negativo	61681	99,7	0,01	9,9	
		Positivo	164	0,3	10,0	700,0	
Macrosómico		Negativo	3336	99,7	0,2	9,9	
		Positivo	11	0,3	10,1	42,1	
2016		Extremadamente	Negativo	103	100,0	0,4	9,4
			Positivo	0	0,0	-	-
	Muy BPN	Negativo	315	98,1	0,5	9,7	
		Positivo	6	1,9	11,1	59,6	
	BPN	Negativo	4281	99,4	0,3	9,9	
		Positivo	26	0,6	10,0	700,0	

Total	Peso al nacer	Resultado				
		PT	Niños	Porcentaje	Mínimo	Máximo
2017	Normal	Negativo	59604	99,8	0,2	9,9
		Positivo	122	0,2	10,0	397,0
	Macrosómico	Negativo	3175	99,6	0,2	9,7
		Positivo	12	0,4	10,2	584,9
	Extremadamente	Negativo	123	100,0	0,3	8,3
	BPN	Positivo	0	0,0	-	-
	Muy BPN	Negativo	389	98,5	0,6	9,7
		Positivo	6	1,5	10,3	13,5
	BPN	Negativo	4215	99,4	0,3	9,9
		Positivo	26	0,6	10,0	113,5
	Normal	Negativo	57685	99,7	0,2	9,9
		Positivo	152	0,3	10,0	599,1
	Macrosómico	Negativo	2881	99,8	0,3	9,8
		Positivo	7	0,2	10,1	304,9

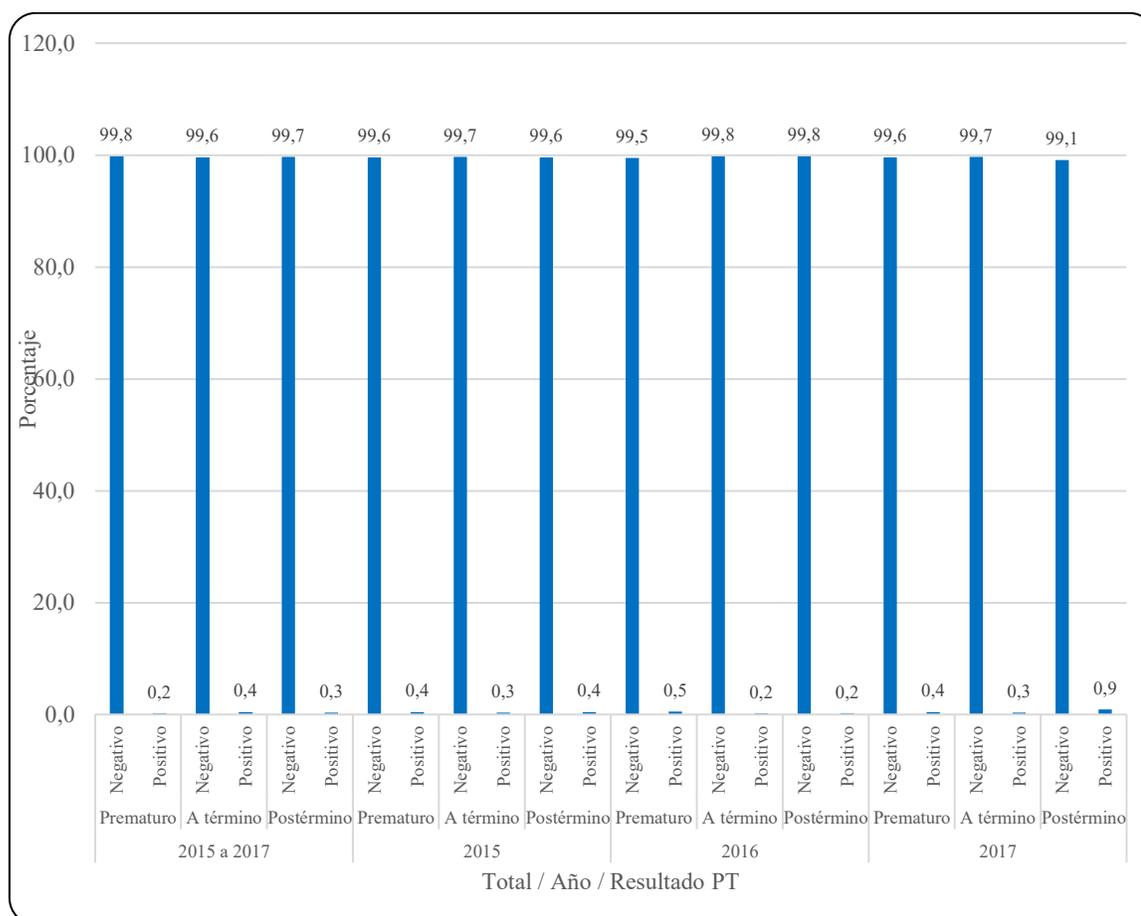
Gráfico 35: Relación entre el peso al nacer (g), el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.



Relación entre las semanas de gestación y el resultado de la prueba de tamizaje

Los porcentajes de pruebas de tamizaje positivas y negativas para cada uno de los grupos de las semanas de gestación son similares, y se mantiene la misma distribución entre los años 2015 al 2017. (Gráfico 36) (Cuadro 14)

Gráfico 36: Relación entre las semanas de gestación, el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.



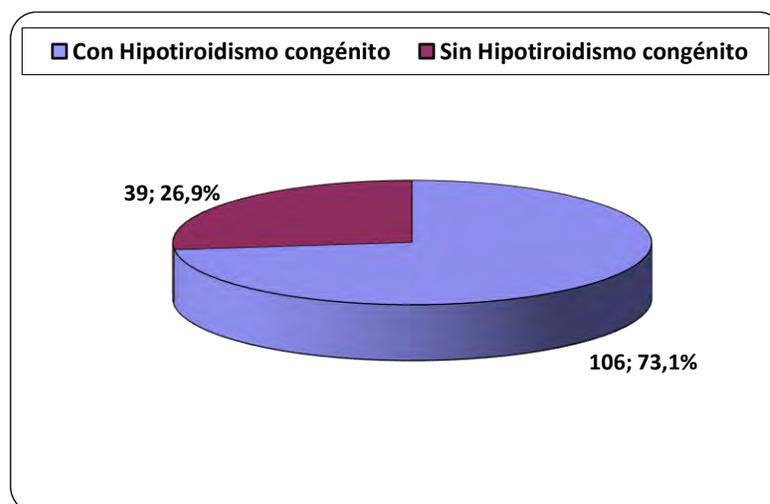
Cuadro 14: Relación entre las semanas de gestación, el resultado de la primera prueba de tamizaje, según el año cuando se realizó la prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje.

Total / Año	Semanas gestación	Resultado PT	Niños	Porcentaje	Mínimo	Máximo
2015 a 2017	Prematuro	Negativo	17225	99,8	0,2	9,9
		Positivo	74	0,2	10,0	666,5
	A término	Negativo	182482	99,6	0,01	9,9
		Positivo	475	0,4	10,0	700,0
	Postérmino	Negativo	1704	99,7	0,2	9,9
		Positivo	8	0,3	10,1	584,9
2015	Prematuro	Negativo	6007	99,6	0,2	9,8
		Positivo	22	0,4	10,0	666,5
	A término	Negativo	62875	99,7	0,01	9,9
		Positivo	179	0,3	10,0	700,0
	Postérmino	Negativo	669	99,6	0,2	9,9
		Positivo	3	0,4	10,1	217,3
2016	Prematuro	Negativo	5751	99,5	0,3	9,9
		Positivo	28	0,5	10,0	339,5
	A término	Negativo	60752	99,8	0,2	9,9
		Positivo	135	0,2	10,0	700,0
	Postérmino	Negativo	569	99,8	0,6	9,5
		Positivo	1	0,2	584,9	584,9
2017	Prematuro	Negativo	5467	99,6	0,3	9,9
		Positivo	24	0,4	10,2	182,2
	A término	Negativo	58855	99,7	0,2	9,9
		Positivo	161	0,3	10,0	599,1
	Postérmino	Negativo	466	99,1	0,9	9,3
		Positivo	4	0,9	11,7	19,3

Resultados de la prueba de tamizaje

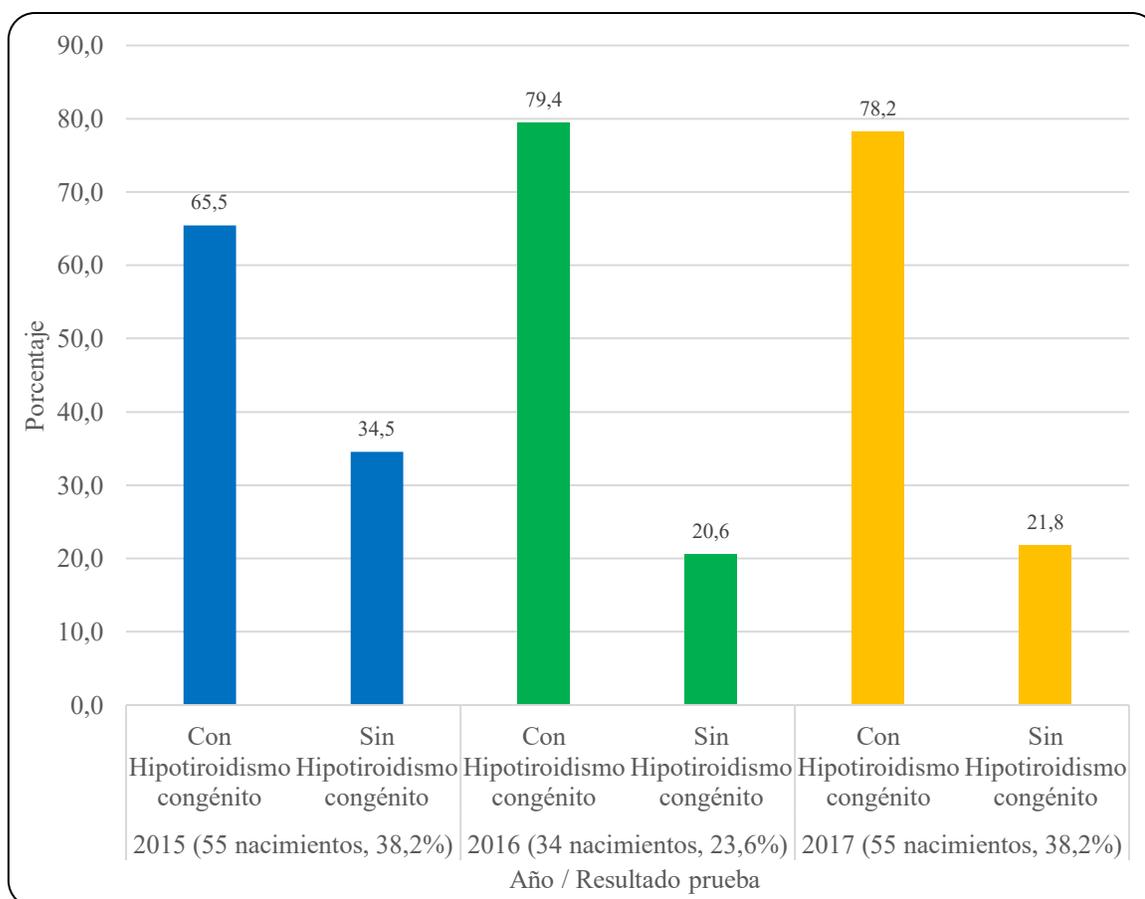
El 73.1% de los niños referidos al servicio de endocrinología por un tamizaje positivo, se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario. (Gráfico 37)

Gráfico 37: Distribución absoluta y relativa de niños referidos por un tamizaje positivo por HC a los que se les confirmó el diagnóstico. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



El porcentaje de niños con hipotiroidismo congénito fue muy similar en cada año. No existe asociación entre el resultado de la prueba de tamizaje y el año de nacimiento del niño. Chi-cuadrado = 3,064; p 0 0,216, es decir, las dos variables son independientes. (Gráfico 38)

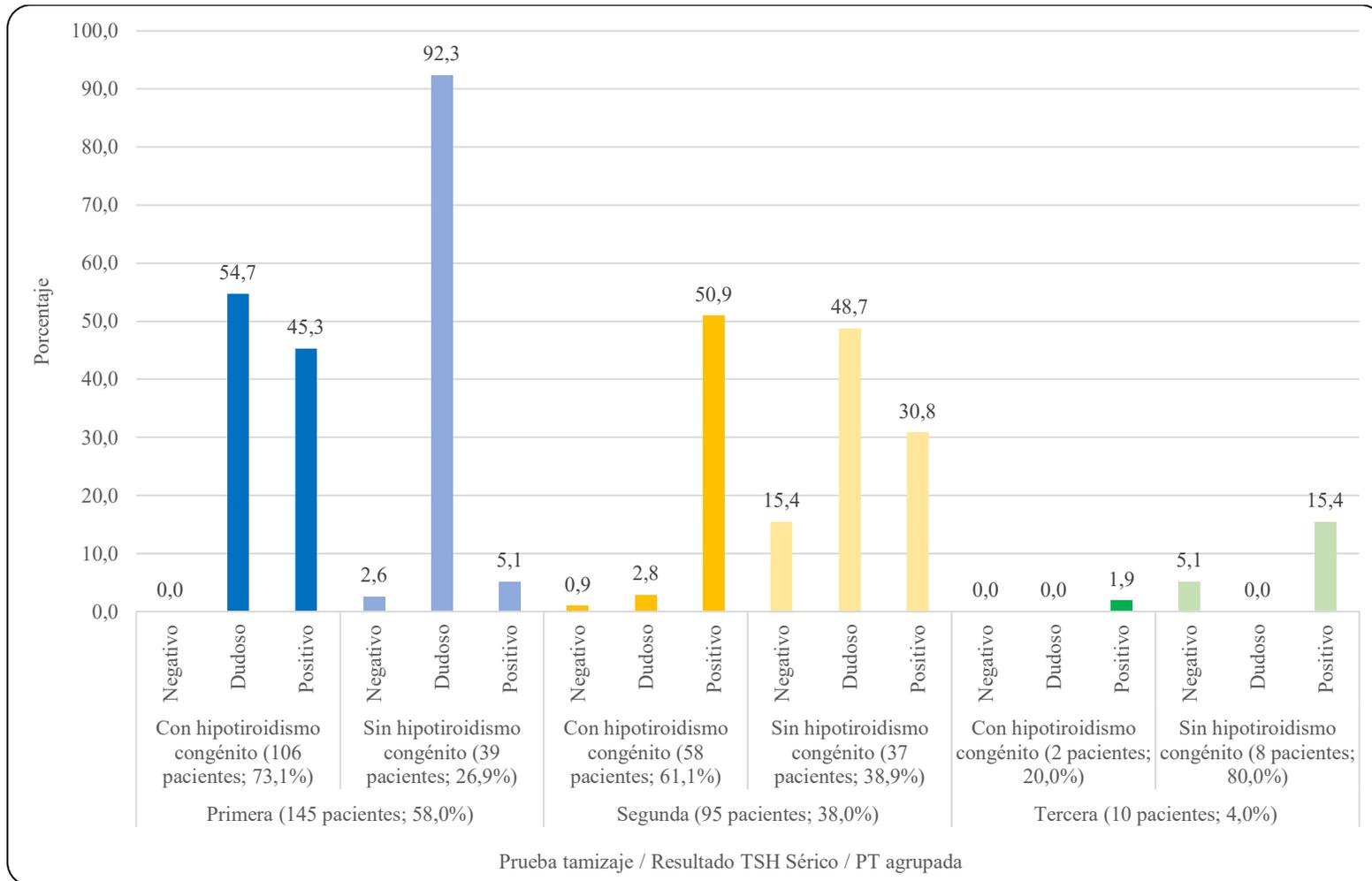
Gráfico 38: Relación entre el diagnóstico definitivo y el año de nacimiento del niño. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2018.



Relación entre los resultados de la prueba de tamizaje y el diagnóstico definitivo por HC primario.

El 54.7% de los pacientes con diagnóstico de HC primario requirieron más de una prueba de tamizaje antes de ser referido al servicio de endocrinología. Solo a un 1.9% de los pacientes con HC se les realizó la tercera prueba de tamizaje. La mayoría de los pacientes con HC fueron referidos luego de la segunda prueba de tamizaje. (Gráfico 39)

Gráfico 39: Relación entre diagnóstico de HC y el resultado de la prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



Evaluación de la prueba de tamizaje

Para valorar el rendimiento de la prueba de tamizaje se midieron los siguientes parámetros:

- **Sensibilidad:** Es la probabilidad de tener un resultado positivo en la prueba (anormal), dado que se está enfermo; es decir, clasifica a los verdaderos enfermos.
- **Especificidad:** Es la probabilidad de tener un resultado negativo en la prueba (normal), dado que no está enfermo; es decir, clasifica a los verdaderos sanos.
- **Valor predictivo positivo:** Es la probabilidad de tener la enfermedad, dado que el resultado de la prueba es positivo (anormal). Depende fundamentalmente de la especificidad de la prueba y de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada.
- **Valor predictivo negativo:** Es la probabilidad de no tener la enfermedad, dado que el resultado de la prueba es negativo (normal). Depende fundamentalmente de la sensibilidad de la prueba y de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada.
- **Precisión diagnóstica:** Es la probabilidad de que un individuo sea clasificado correctamente por la prueba.
- **Razón de verosimilitud de prueba positiva:** Mide la relación del resultado de la prueba positiva, entre los enfermos y los no enfermos. También lo podemos definir como el "chance" de que un resultado positivo provenga de un enfermo frente a que provenga de uno sano. Por ejemplo, un coeficiente de probabilidad positivo de 4 significa que son cuatro veces más probable que un resultado positivo provenga de un enfermo que de un sano. Cuanto más alto sea este valor, mayor será la probabilidad posterior de enfermar.
- **Razón de verosimilitud de prueba negativa:** Mide la relación del resultado de la prueba negativa, entre los enfermos y los no enfermos. También lo podemos definir como el "chance" de que un resultado negativo provenga de un enfermo frente a que provenga de uno sano. Cuanto menor sea este valor, menor será la probabilidad posterior de enfermar.

Las variables que se van a analizar son la condición de enfermedad (con y sin hipotiroidismo congénito) y el resultado de la prueba de tamizaje.

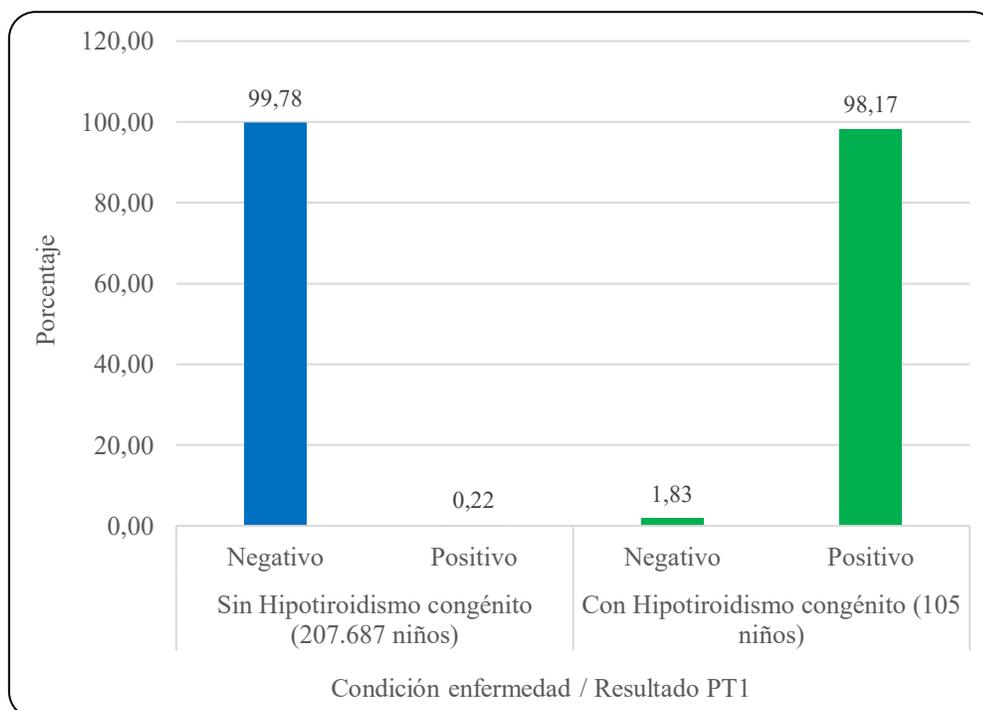
Primera Prueba de tamizaje como método de detección:

- Negativos, valores de TSH < 10,0 mU/L
- Positivos, valores de TSH \geq 10,0 mU/L

Cuadro 15: Relación entre la condición real de los pacientes y el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Condición	Resulta PT	Niños	Porcentaje
Sin Hipotiroidismo congénito (204.241 niños)	Negativo	203677	99,78
	Positivo	445	0,22
Con Hipotiroidismo congénito (105 niños)	Negativo	2	1,83
	Positivo	107	98,17

Gráfico 40: Relación entre la condición real de los pacientes y el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.



La variable condición se codificó con 1 = con hipotiroidismo congénito y 0 = sin hipotiroidismo congénito; la variable prueba de tamizaje se codificó como 1 = positivo y 0 = negativo.

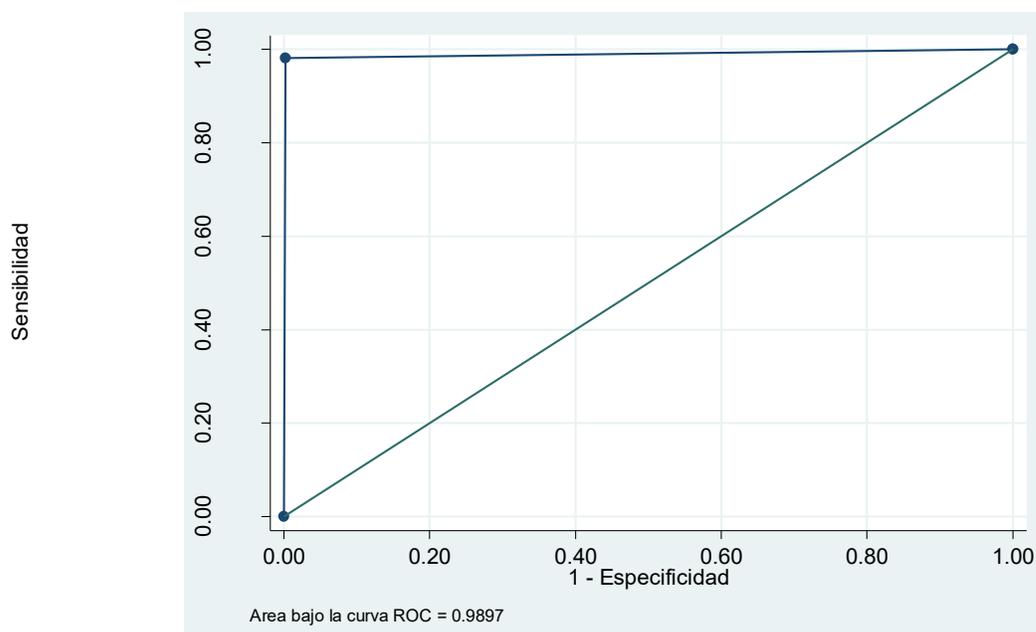
Cuadro 16: Reporte de la sensibilidad y especificidad para el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación correcta	LR +	LR -
>= 0	100,00%	0,05%	0,27%	1,00	
>= 1	98,17%	99,78%	99,78%	450,29	0,0184
> 1	0,00%	100,00%	99,95%		1,00

Cuadro 17: Parámetros diagnósticos del valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.

Parámetro	Valor
Sensibilidad (%)	98,17
Especificidad (%)	99,78
Porcentaje de falsos positivos (PFP)	0,22
Porcentaje de falsos negativos (PFN)	1.83
Valor predictivo positivo (VPP - %)	19.38
Valor predictivo negativo (VPN - %)	100,00
Precisión diagnóstica	99,78
Razón de verosimilitud de prueba positiva (LR +)	450,3
Razón de verosimilitud de prueba negativa (LR -)	0,01839

Gráfico 41: Curva ROC para el valor de corte de la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.



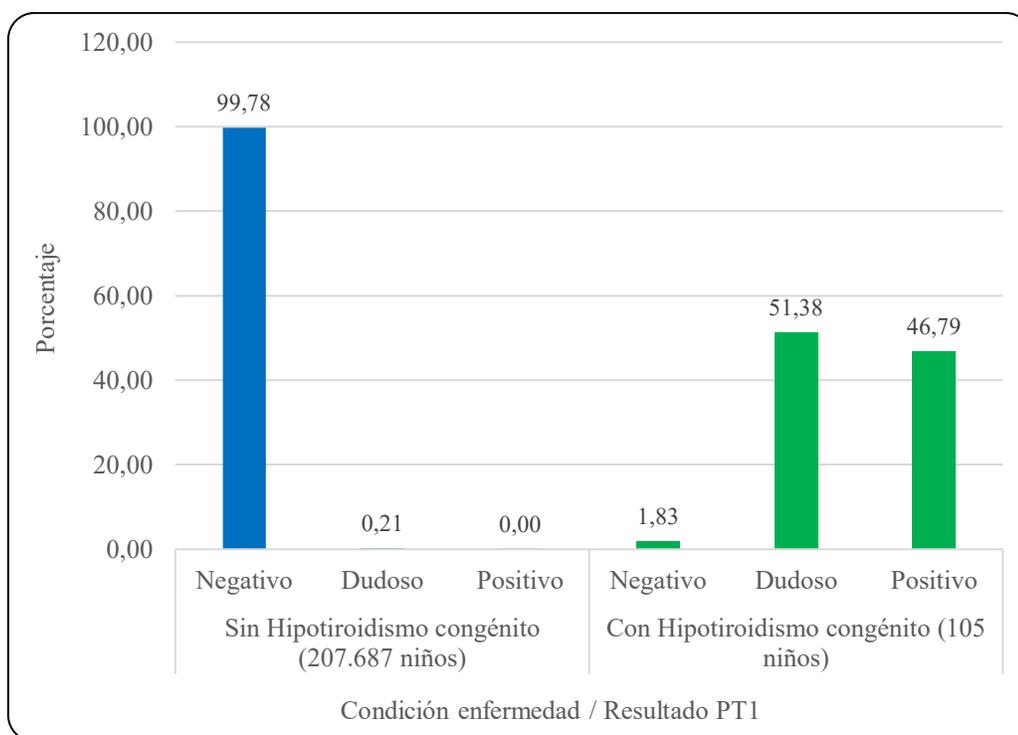
Primera prueba de tamizaje, como método diagnóstico:

- TSH < 10,0 mU/L, tamizaje negativo.
- TSH entre 10,0 mU/L y 29,9 mU/L, tamizaje dudoso.
- TSH \geq 30,0 mU/L, tamizaje positivo.

Cuadro 18: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la primera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Condición	Resulta PT	Niños	Porcentaje
Sin Hipotiroidismo congénito (207.687 niños)	Negativo	203677	99,78
	Dudoso	438	0,21
	Positivo	7	0,00
Con Hipotiroidismo congénito (105 niños)	Negativo	2	1,83
	Dudoso	56	51,38
	Positivo	51	46,79

Gráfico 42: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la primera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.



Cada punto de corte en el cuadro 19, indica los grupos utilizados para clasificar los resultados de la prueba de tamizaje como un paciente con hipotiroidismo congénito. El primer punto de corte (≥ 1) indica que todas las pruebas de tamizaje clasificadas como 1 o más se clasifican como provenientes de pacientes con hipotiroidismo congénito. Debido a que todas las pruebas de tamizaje tienen una clasificación de 1 o mayor, todos se consideraran pacientes con la enfermedad. En consecuencia, todos los pacientes enfermos se clasifican correctamente (sensibilidad = 100,0%), pero ninguno de los pacientes sin hipotiroidismo congénito se clasifica correctamente (especificidad = 0,0%). Para el segundo punto de corte (≥ 2) las pruebas de tamizaje con calificaciones de 1 se clasifican como pacientes sin hipotiroidismo congénito, y aquellos con calificaciones de 2 o más, se clasifican con pacientes con hipotiroidismo congénito. La sensibilidad y especificidad resultantes fueron del 98,17% y 98,78% respectivamente. Para el tercer punto de corte (≥ 3), las pruebas de tamizaje con calificaciones de 2 se clasifican como pacientes dudosos, y aquellos con calificaciones de 3 o más, se clasifican como pacientes con hipotiroidismo congénito. La

sensibilidad y especificidad resultantes fueron 46,79% y 100,00% respectivamente. Usando este punto de corte, se clasificó correctamente al 99,97% de los pacientes en la prueba de tamizaje. (Cuadro B12)

La variable condición se codificó con 1 = con hipotiroidismo congénito y 0 = sin hipotiroidismo congénito; la variable prueba de tamizaje se codificó como 1 = negativo, 2 = dudoso y 3 = positivo.

Cuadro 19: Reporte de la sensibilidad y especificidad para la primera prueba de tamizaje agrupada. Estudio de tamizaje por hipotiroidismo congénito. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación correcta	LR +	LR -
≥ 1	100,00%	0,00%	0,05%	1,00	
≥ 2	98,17%	98,78%	99,78%	450,29	0,0184
≥ 3	46,79%	100,00%	99,97%	1,4*10 ⁴	0,5321
> 3	0,00%	100,00%	99,95%		1,00

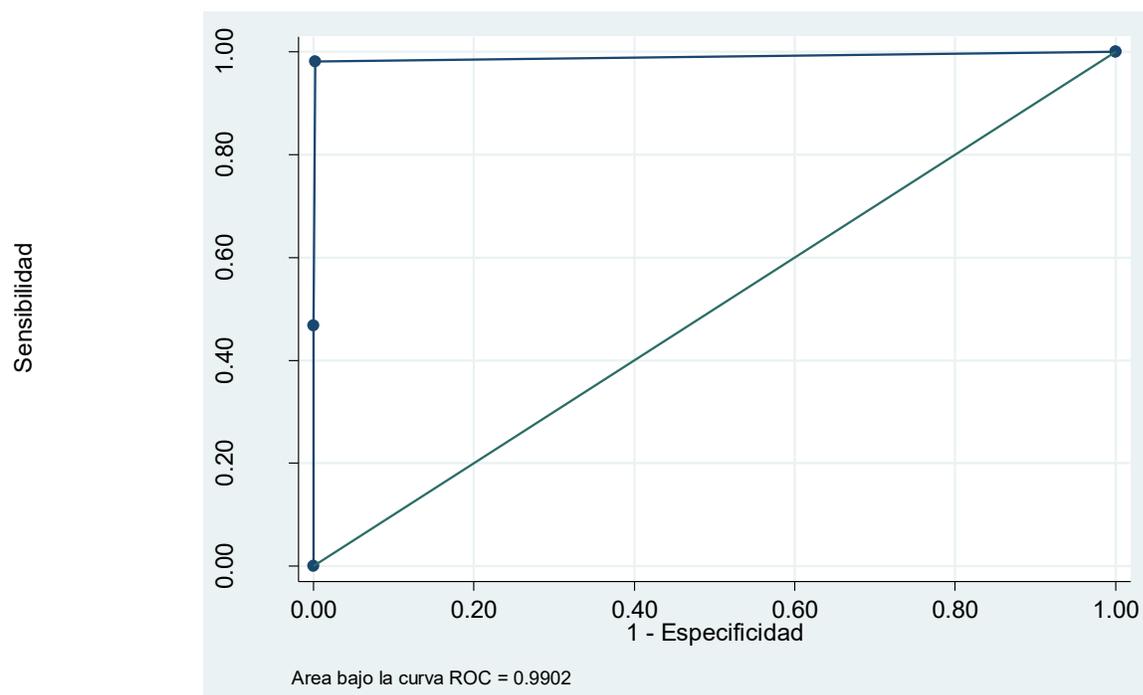
Cuadro 20: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 1 y 2, para la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Parámetro	Valor
Sensibilidad (%)	98,17
Especificidad (%)	99,78
Porcentaje de falsos positivos (PFP)	0,22
Porcentaje de falsos negativos (PFN)	1,83
Valor predictivo positivo (VPP - %)	19,38
Valor predictivo negativo (VPN - %)	100,00
Precisión diagnóstica	99,78
Razón de verosimilitud de prueba positiva (LR +)	450,3
Razón de verosimilitud de prueba negativa (LR -)	0,01839

Cuadro 21: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 2 y 3, para la primera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Parámetro	Valor
Sensibilidad (%)	46,79
Especificidad (%)	100,00
Porcentaje de falsos positivos (PFP)	0,00
Porcentaje de falsos negativos (PFN)	53,21
Valor predictivo positivo (VPP - %)	87,93
Valor predictivo negativo (VPN - %)	99,97
Precisión diagnóstica	99,97
Razón de verosimilitud de prueba positiva (LR +)	13640
Razón de verosimilitud de prueba negativa (LR -)	0,5321

Gráfico 43: Curva ROC para la primera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.



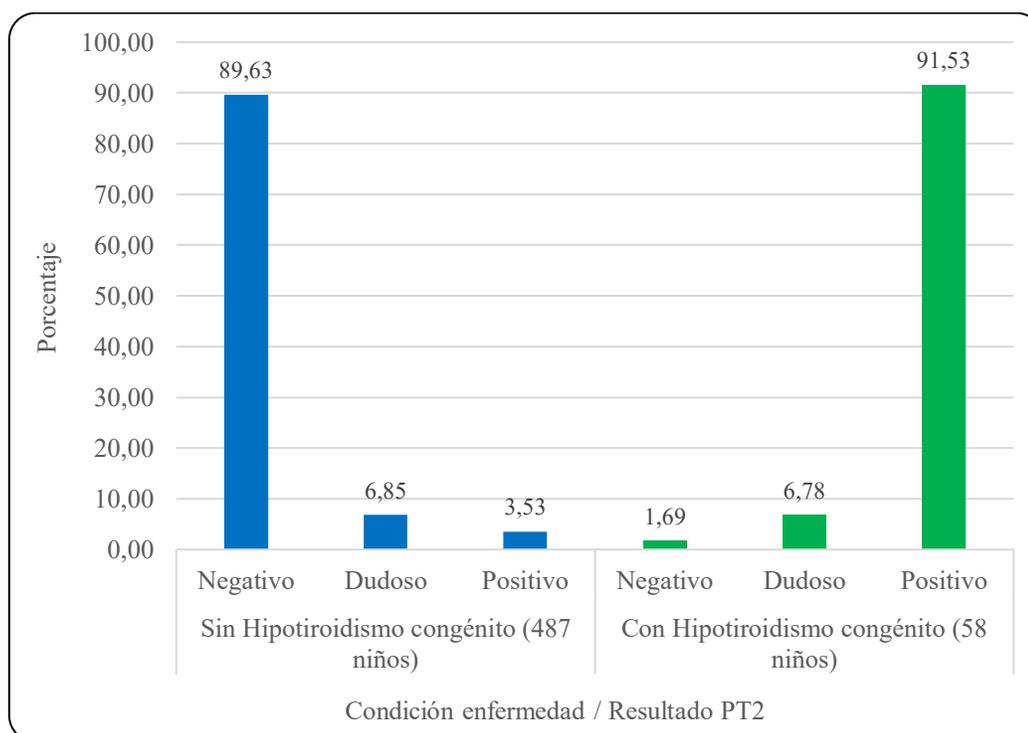
Segunda prueba de tamizaje, como método diagnóstico:

- TSH < 8,0 mU/L, tamizaje negativo.
- TSH entre 8,0 mU/L y 9,99 mU/L, tamizaje dudoso.
- TSH > = 10,0 mU/L, tamizaje positivo.

Cuadro 22: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Condición	Resultado PT2	Niños	Porcentaje
Sin Hipotiroidismo congénito (487 niños)	Negativo	432	89,63
	Dudoso	33	6,85
	Positivo	17	3,53
Con Hipotiroidismo congénito (58 niños)	Negativo	1	1,69
	Dudoso	4	6,78
	Positivo	54	91,53

Gráfico 44: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.



La variable condición se codificó con 1 = con hipotiroidismo congénito y 0 = sin hipotiroidismo congénito; la variable prueba de tamizaje se codificó como 1 = negativo, 2 = dudoso y 3 = positivo.

Cuadro 23: Reporte de la sensibilidad y especificidad para la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación correcta	LR +	LR -
>= 1	100,00%	0,00%	10,91%	1,00	
>= 2	98,31%	89,63%	90,57%	9,48	0,0189
>= 3	91,53%	96,47%	95,93%	25,95	0,0878
> 3	0,00%	100,00%	89,09%		1,00

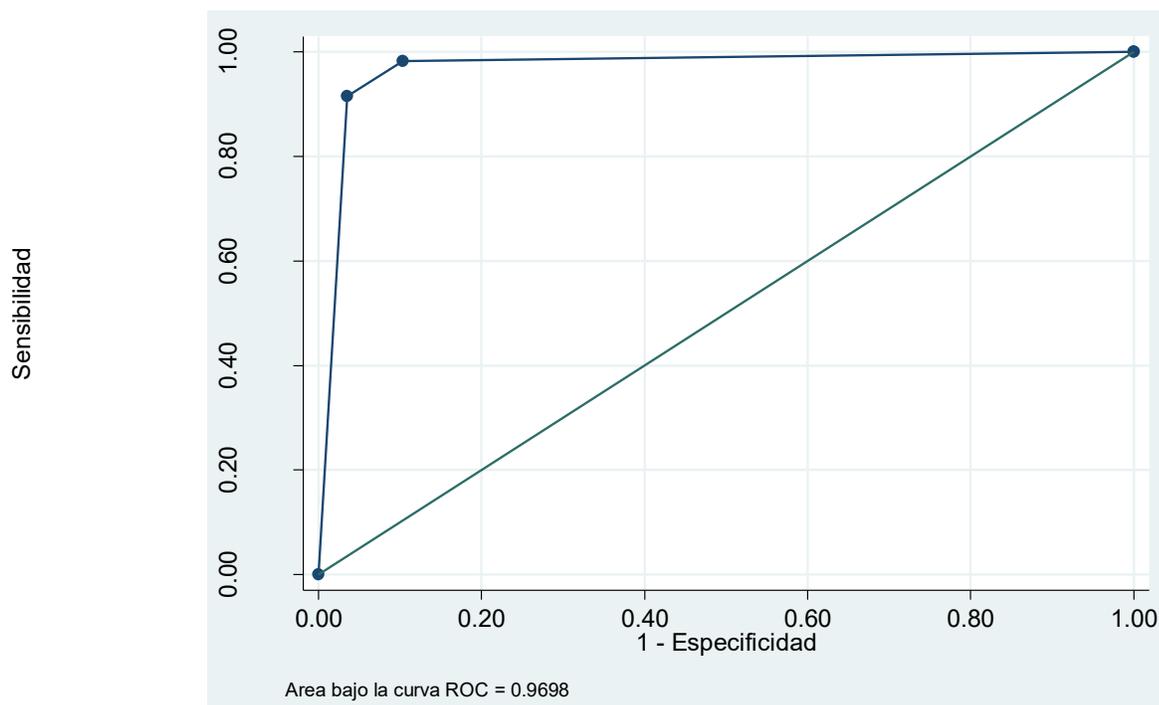
Cuadro 24: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 1 y 2, para la segunda prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Parámetro	Valor
Sensibilidad (%)	98,31
Especificidad (%)	89,63
Porcentaje de falsos positivos (PFP)	10,37
Porcentaje de falsos negativos (PFN)	1,69
Valor predictivo positivo (VPP - %)	53,70
Valor predictivo negativo (VPN - %)	99,77
Precisión diagnóstica	90,57
Razón de verosimilitud de prueba positiva (LR +)	9,477
Razón de verosimilitud de prueba negativa (LR -)	0,01891

Cuadro 25: Parámetros diagnósticos punto de corte nivel 2 y 3, para la segunda prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Parámetro	Valor
Sensibilidad (%)	91,53
Especificidad (%)	96,47
Porcentaje de falsos positivos (PFP)	3,53
Porcentaje de falsos negativos (PFN)	8,47
Valor predictivo positivo (VPP - %)	76,06
Valor predictivo negativo (VPN - %)	98,94
Precisión diagnóstica	95,93
Razón de verosimilitud de prueba positiva (LR +)	25,95
Razón de verosimilitud de prueba negativa (LR -)	0,08784

Gráfico 45: Curva ROC para la segunda prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.



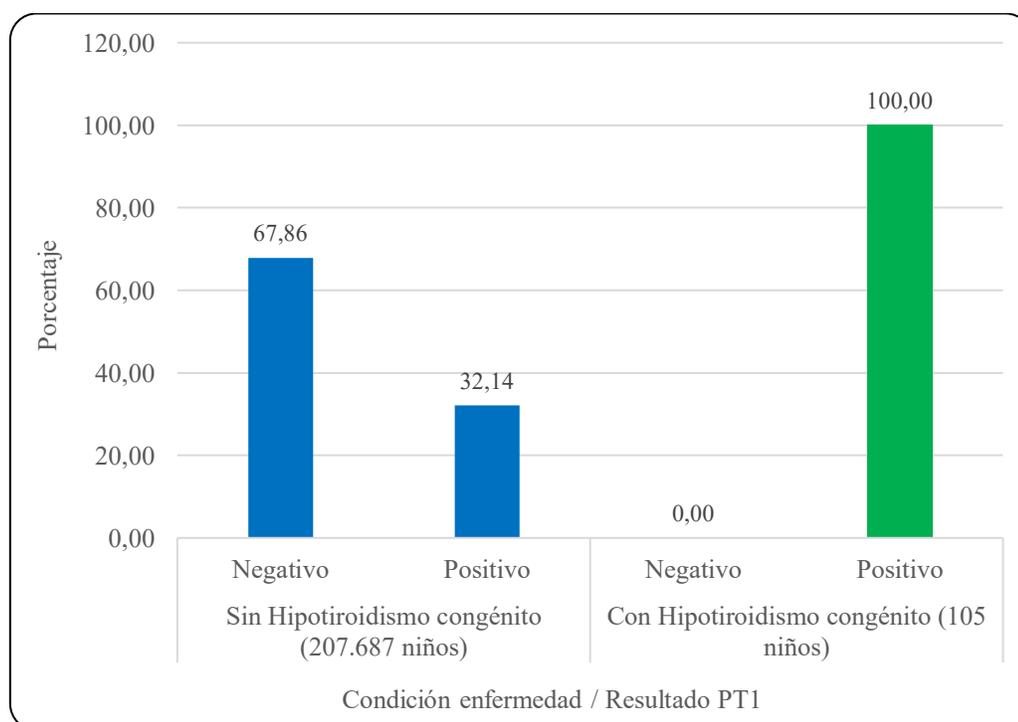
Tercera prueba de tamizaje, como método diagnóstico:

- TSH < 8,0 mU/L, tamizaje negativo.
- TSH > = 8,0 mU/L, tamizaje positivo.

Cuadro 26: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Condición	Resulta PT3	Niños	Porcentaje
Sin Hipotiroidismo congénito (207.687 niños)	Negativo	19	67,86
	Positivo	9	32,14
Con Hipotiroidismo congénito (105 niños)	Negativo	0	0,00
	Positivo	2	100,00

Gráfico 46: Relación entre la condición real de los pacientes y el resultado de la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.



La variable condición se codificó con 1 = con hipotiroidismo congénito y 0 = sin hipotiroidismo congénito. La variable prueba de tamizaje se codificó como 1 = positivo y 0 = negativo.

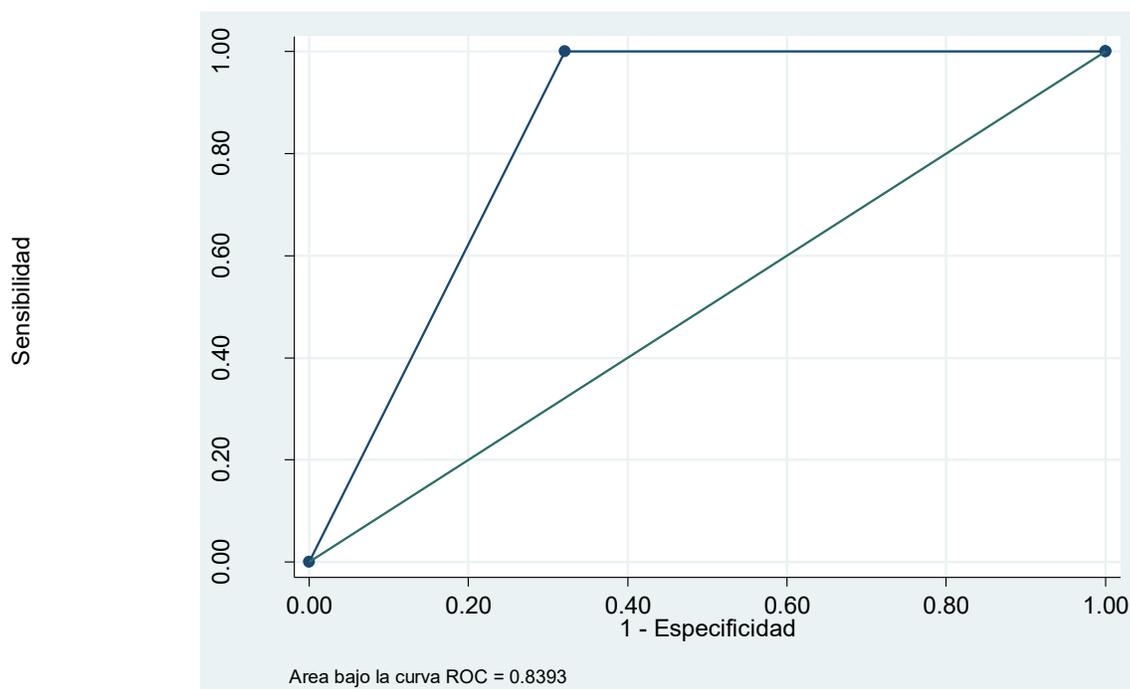
Cuadro 27: Reporte de la sensibilidad y especificidad para la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje, 2015 a 2017.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Clasificación correcta	LR +	LR -
>= 0	100,00%	0,00%	6,67%	1,00	
>= 1	100,00%	67,86%	70,00%	3,11	0,00
> 1	0,00%	100,00%	93,33%		1,00

Cuadro 28: Parámetros diagnósticos de la tercera prueba de tamizaje. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.

Parámetro	Valor
Sensibilidad (%)	100,00
Especificidad (%)	67,86
Porcentaje de falsos positivos (PFP)	32,14
Porcentaje de falsos negativos (PFN)	0,00
Valor predictivo positivo (VPP - %)	18,18
Valor predictivo negativo (VPN - %)	100,00
Precisión diagnóstica	70,00
Razón de verosimilitud de prueba positiva (LR +)	3,11
Razón de verosimilitud de prueba negativa (LR -)	0,00

Gráfico 47: Curva ROC para la tercera prueba de tamizaje agrupada. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.



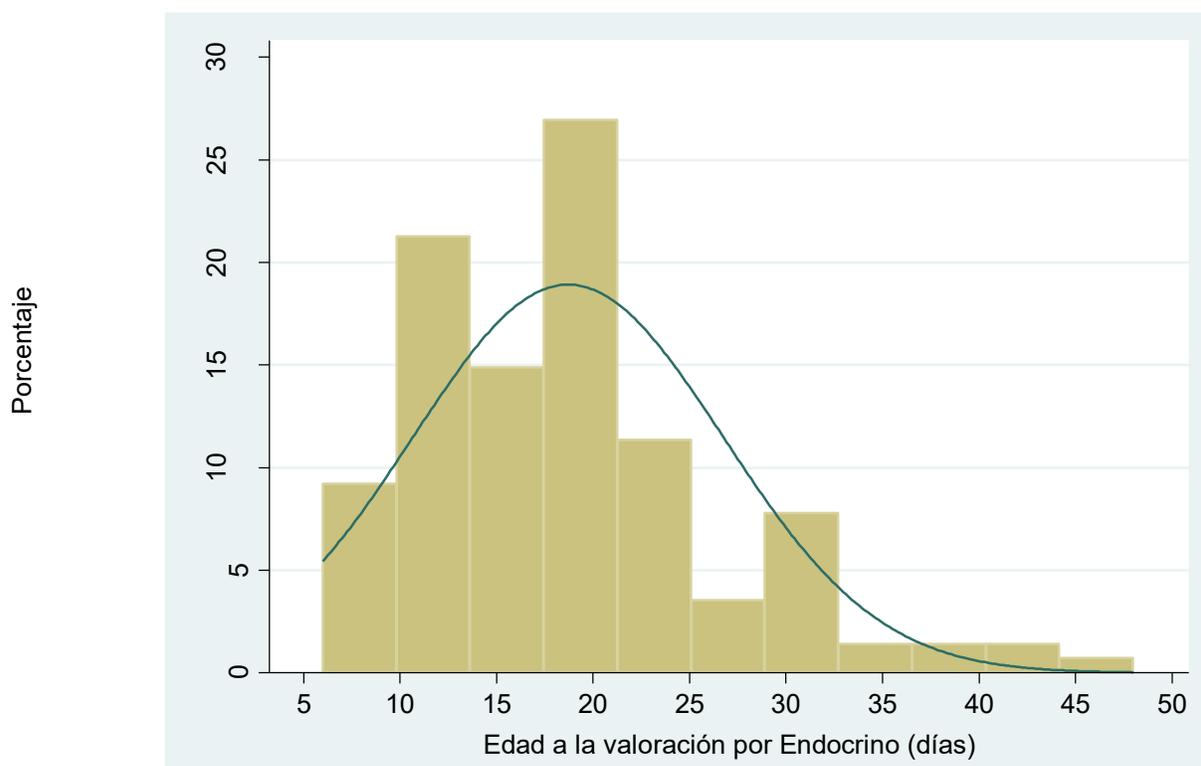
Edad cronológica en la primera valoración clínica en el Servicio de Endocrinología

La distribución de las edades (días) de los niños a la valoración por el endocrinólogo, se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 1,0) lo que indica que los valores se distribuyen con asimetría positiva; es decir, el 95,0% de las edades de los niños al examen tenían edades de 32,0 días o menos. (Gráfico 48)

Para la comparación de medianas se utilizó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis cuyas hipótesis a probar son:

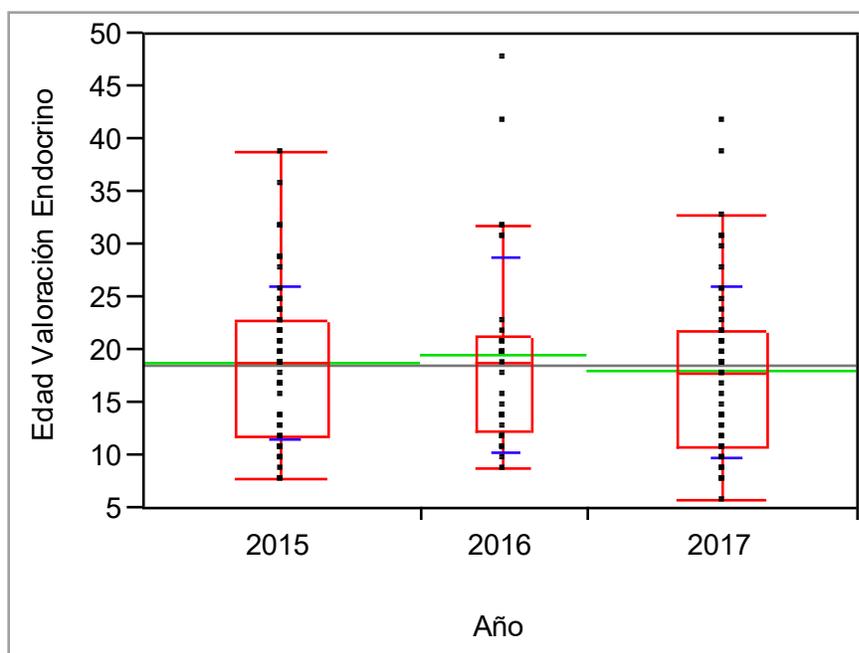
- H_0 : Mediana 1 = Mediana 2 = Mediana 3
- H_a : Mediana $i \neq$ Mediana j al menos para un par (i, j)

Gráfico 48: Histograma de frecuencias de la edad a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



El promedio de edad de los niños a la valoración por el Servicio de Endocrinología fue $18,7 \pm 8,1$ días, con un rango de entre 6,0 días y 48,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 22,0 días o antes. El promedio de edad de los niños nacidos en el año 2015 a la valoración por Endocrino fue $18,6 \pm 7,2$ días, con un rango de entre 8,0 días y 39,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 22,3 días o antes. El promedio de edad de los niños nacidos en el año 2016 a la valoración por el Servicio de Endocrinología fue $19,7 \pm 9,2$ días, con un rango de entre 9,0 días y 48,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 21,5 días o antes y el promedio de edad de los niños nacidos en el año 2017 a la valoración por el Servicio de Endocrinología fue $18,0 \pm 8,2$ días, con un rango de entre 8,2 días y 42,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 22,0 días o antes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres edades al examen medianas; es decir, la edad mediana de los niños a la valoración por el Servicio de Endocrinología es igual estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,6971$). (Gráfico 49) (Cuadro 29)

Gráfico 49: Estadísticas descriptivas de la edad a la primera valoración por el Servicio de Endocrinología de los niños al realizarles el examen, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 141 niños)



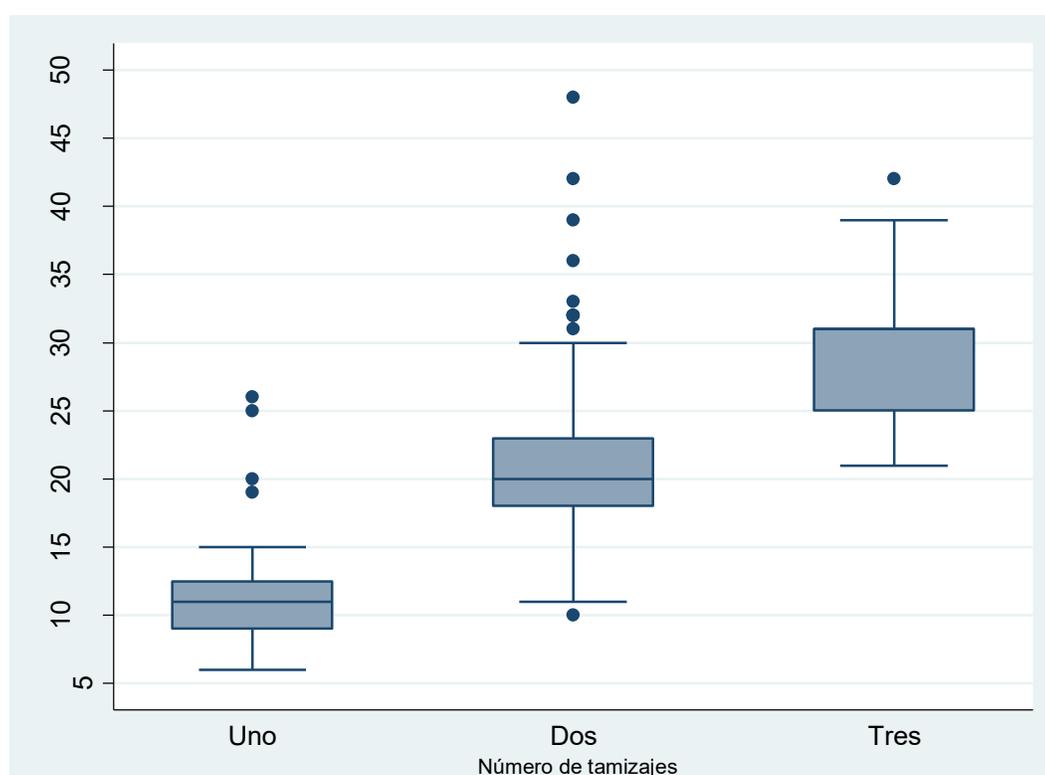
Cuadro 29: Estadísticas descriptivas de la edad a la primera valoración por el Servicio de Endocrinología de los niños al realizarles el examen, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2018. (n = 141 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	141	18,7	8,1	6,0	48,0	12,0	19,0	22,0	-		
2015	54	18,6	7,2	8,0	39,0	12,0	19,0	22,3	3883,5	0,722	0,6971
2016	33	19,7	9,2	9,0	48,0	12,5	19,0	21,5	2440,5		
2017	53	18,0	8,2	6,0	42,0	11,0	18,0	22,0	3546,0		

Si agrupamos los niños según la cantidad de pruebas de tamizaje necesitadas previo a ser referidos a una valoración al Servicio de Endocrinología, podemos ver algunas diferencias. El promedio de edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron una prueba de tamizaje fue $11,7 \pm 4,0$ días, con un rango de entre 6,0 días y 26,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 12,8 días

o antes. El promedio de edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje fue $21,5 \pm 6,7$ días, con un rango de entre 10,0 días y 48,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 23,0 días o antes. Existen diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las dos medianas; es decir, el valor mediano de la edad en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron una prueba de tamizaje es menor estadísticamente que la edad mediana en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje. ($p = 0,0008$). (Gráfico 50) (Cuadro 30)

Gráfico 50: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la valoración de Endocrino, según cantidad de pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



Cuadro 30: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad (días)	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Edad PT 1	48	11,7	4,0	6,0	26,0	9,0	11,0	12,8	1463,5	66,857	0,0001
Edad PT 2	84	21,5	6,7	10,0	48,0	18,0	20,0	23,0	7314,4		

El promedio de edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron una prueba de tamizaje fue $11,7 \pm 4,0$ días, con un rango de entre 6,0 días y 26,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 12,8 días o antes. El promedio de edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje fue $30,1 \pm 7,1$ días, con un rango de entre 21,0 días y 42,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 35,0 días o antes. Existen diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las dos medianas; es decir, el valor mediano de la edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron una prueba de tamizaje es menor estadísticamente que la edad mediana de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje. ($p = 0,0001$). (Gráfico 50) (Cuadro 31)

Cuadro 31: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad (días)	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Edad PT 1	48	11,7	4,0	6,0	26,0	9,0	11,0	12,8	1181,5	21,221	0,0001
Edad PT 3	9	30,1	7,1	21,0	42,0	23,5	31,0	35,0	471,5		

El promedio de edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje fue $21,5 \pm 6,7$ días, con un rango de entre 10,0 días y 48,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 23,0 días o antes. El promedio de edad de los niños en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje fue $30,1 \pm 7,1$ días, con un rango de entre 21,0 días y 42,0 días. Al 75% de los niños se les realizó esta valoración a los 35,0 días o antes. Existen diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las dos medianas; es decir, el valor mediano de la edad en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje es menor estadísticamente que la edad mediana en la primera valoración en el Servicio de Endocrinología en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje. ($p = 0,0008$). (Gráfico 50) (Cuadro 32)

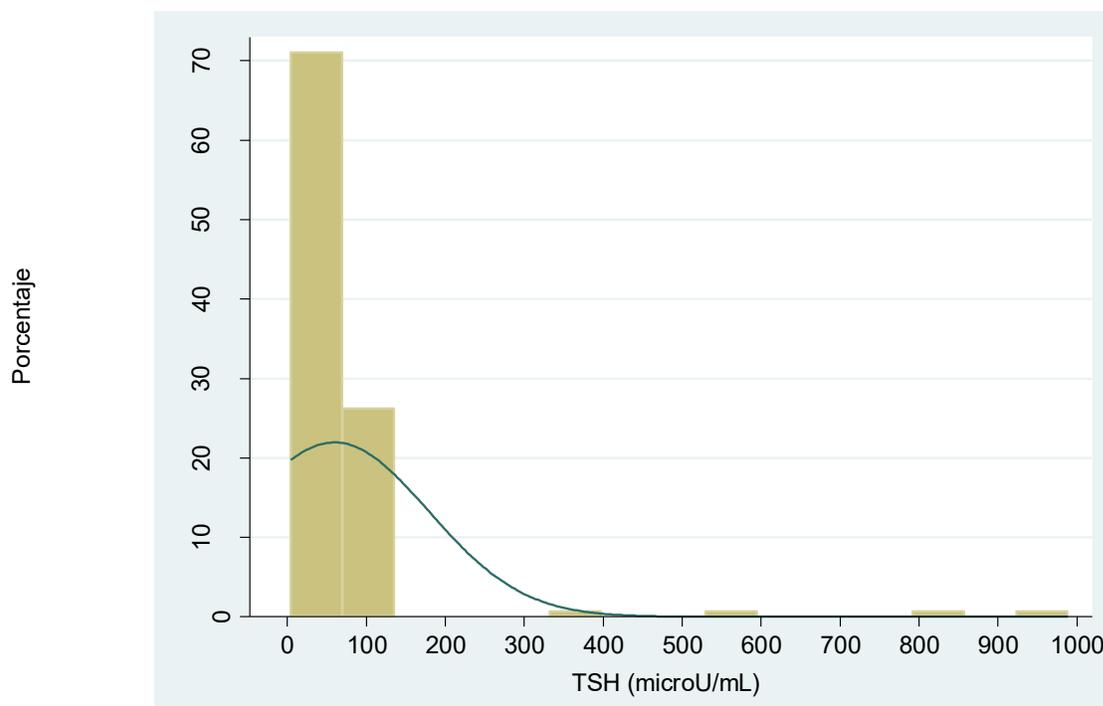
Cuadro 32: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica a la primera valoración en el Servicio de Endocrinología, según cantidad de pruebas de tamizaje 2 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad (días)	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Edad PT 2	84	21,5	6,7	10,0	48,0	18,0	20,0	23,0	3690,5	11,197	0,0008
Edad PT 3	9	30,1	7,1	21,0	42,0	23,5	31,0	35,0	680,5		

Resultados TSH sérico en la primera valoración clínica

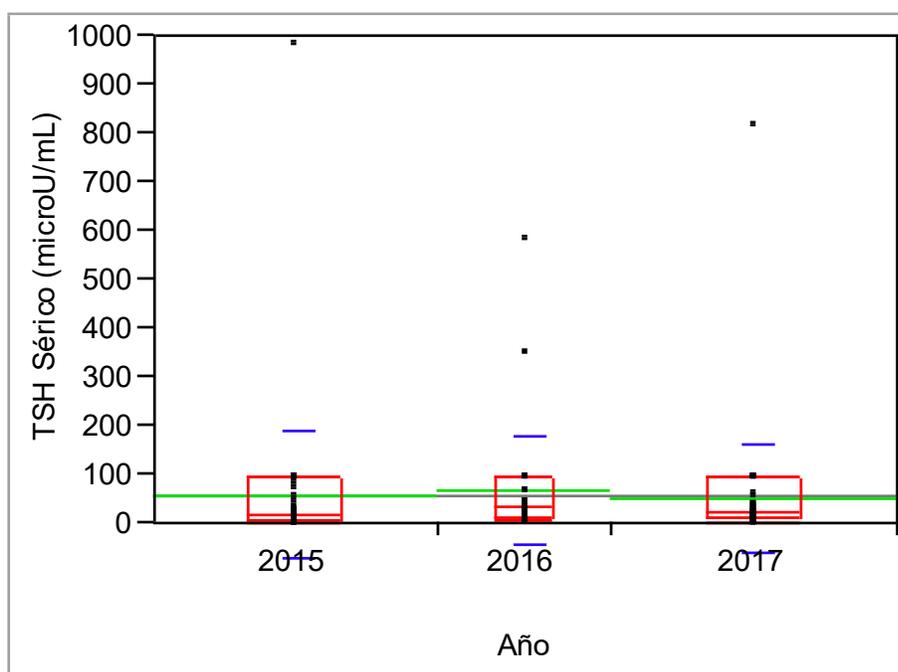
En la valoración clínica los valores de TSH séricos se distribuyeron de forma asimétrica (valor de asimetría = 5,9) lo que indica que los valores presentan asimetría positiva. (Gráfico 51)

Gráfico 51: Histograma de frecuencias de los valores de la prueba de TSH sérico en la valoración clínica. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



El promedio de los valores de TSH fue $59,5 \pm 119,2 \mu\text{U/mL}$, con un rango de entre $4,6 \mu\text{U/mL}$ hasta $988,8 \mu\text{U/mL}$, el 75% de los pacientes tuvo valores de TSH de $100,0 \mu\text{U/mL}$ o menos. El promedio de los valores de TSH de los niños nacidos en el año 2015 fue $57,3 \pm 133,7 \mu\text{U/mL}$, con un rango de entre $4,7 \mu\text{U/mL}$ hasta $988,8 \mu\text{U/mL}$, el 75% de los pacientes tuvo valores de TSH de $100,0 \mu\text{U/mL}$ o menos. El promedio de los valores de TSH de los niños nacidos en el año 2016 fue $71,6 \pm 111,1 \mu\text{U/mL}$, con un rango de entre $6,2 \mu\text{U/mL}$ hasta $587,7 \mu\text{U/mL}$, el 75% de los pacientes tuvo valores de TSH de $100,0 \mu\text{U/mL}$ o menos. El promedio de los valores de TSH de los niños nacidos en el año 2017 fue $55,1 \pm 111,2 \mu\text{U/mL}$, con un rango de entre $4,6 \text{ UI/mL}$ hasta $821,9 \text{ UI/mL}$, el 75% de los pacientes tuvo valores de TSH de $100,0 \mu\text{U/mL}$ o menos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, los valores medianos de TSH son iguales estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,2077$). (Gráfico 52) (Cuadro C33)

Gráfico 52: Estadísticas descriptivas del TSH sérico, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 145 niños)



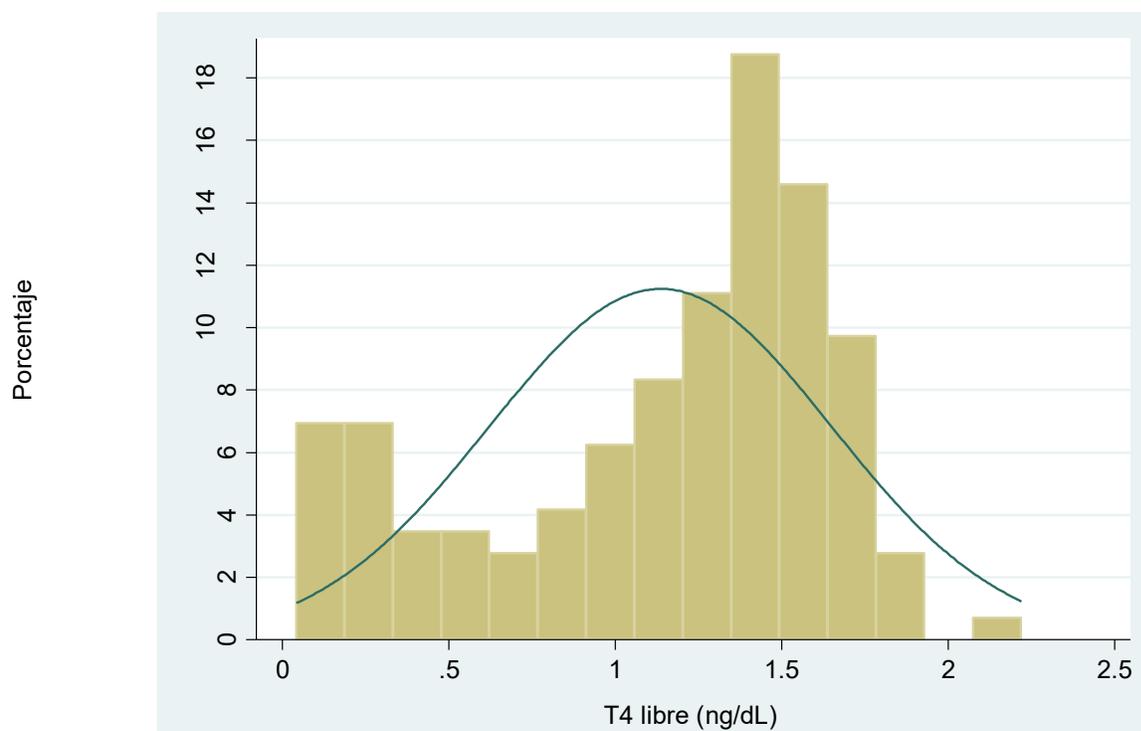
Cuadro 33: Estadísticas descriptivas del TSH sérico, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2017. (n = 145 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	145	59,5	119,2	4,6	988,8	11,5	25,1	100,0	-		
2015	55	57,3	133,7	4,7	988,8	8,8	19,5	100,0	3615,5	3.143	0,2077
2016	34	71,6	111,1	6,2	587,7	14,0	35,6	100,0	2778,5		
2017	55	55,1	111,2	4,6	821,9	14,0	26,0	100,0	4046,0		

Resultados de T4 libre en la primera valoración clínica

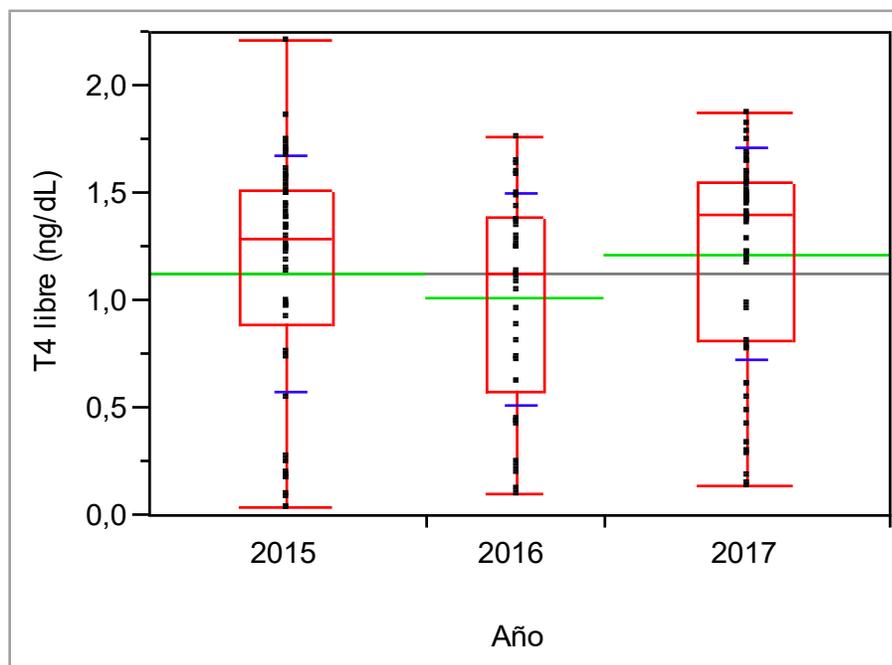
La distribución de los valores de la prueba de T4 libre se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = -0,70) lo que indica que los valores presentan asimetría negativa; es decir, el 66,7% de los pacientes tuvieron valores de T4 libre de 1,0 ng/dL o más. (Gráfico 53)

Gráfico 53: Histograma de frecuencias de los valores de T4 libre en la valoración clínica. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



El promedio de los valores de T4 libre fue $1,14 \pm 0,52$ ng/dL, con un rango de entre 0,04 ng/dL hasta 2,22 ng/dL, el 75% de los pacientes tuvo valores de T4 libre de 1,50 ng/dL o menos. El promedio de los valores de T4 libre de los niños nacidos en el año 2015 fue $1,13 \pm 0,55$ ng/dL, con un rango de entre 0,04 ng/dL hasta 2,22 ng/dL, el 75% de los pacientes tuvo valores de T4 libre de 1,50 ng/dL o menos. El promedio de los valores de T4 libre de los niños nacidos en el año 2016 fue $1,02 \pm 0,50$ ng/dL, con un rango de entre 0,11 ng/dL hasta 1,77 ng/dL, el 75% de los pacientes tuvo valores de T4 libre de 1,40 ng/dL o menos. El promedio de los valores de T4 libre de los niños nacidos en el año 2017 fue $1,21 \pm 0,49$ ng/dL, con un rango de entre 0,14 ng/dL hasta 1,88 ng/dL, el 75% de los pacientes tuvo valores de T4 libre de 1,56 ng/dL o menos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, los valores medianos de T4 libre son iguales estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,1094$). (Gráfico 54) (Cuadro 34)

Gráfico 54: Estadísticas descriptivas de los valores de T4 libre en la valoración clínica, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)



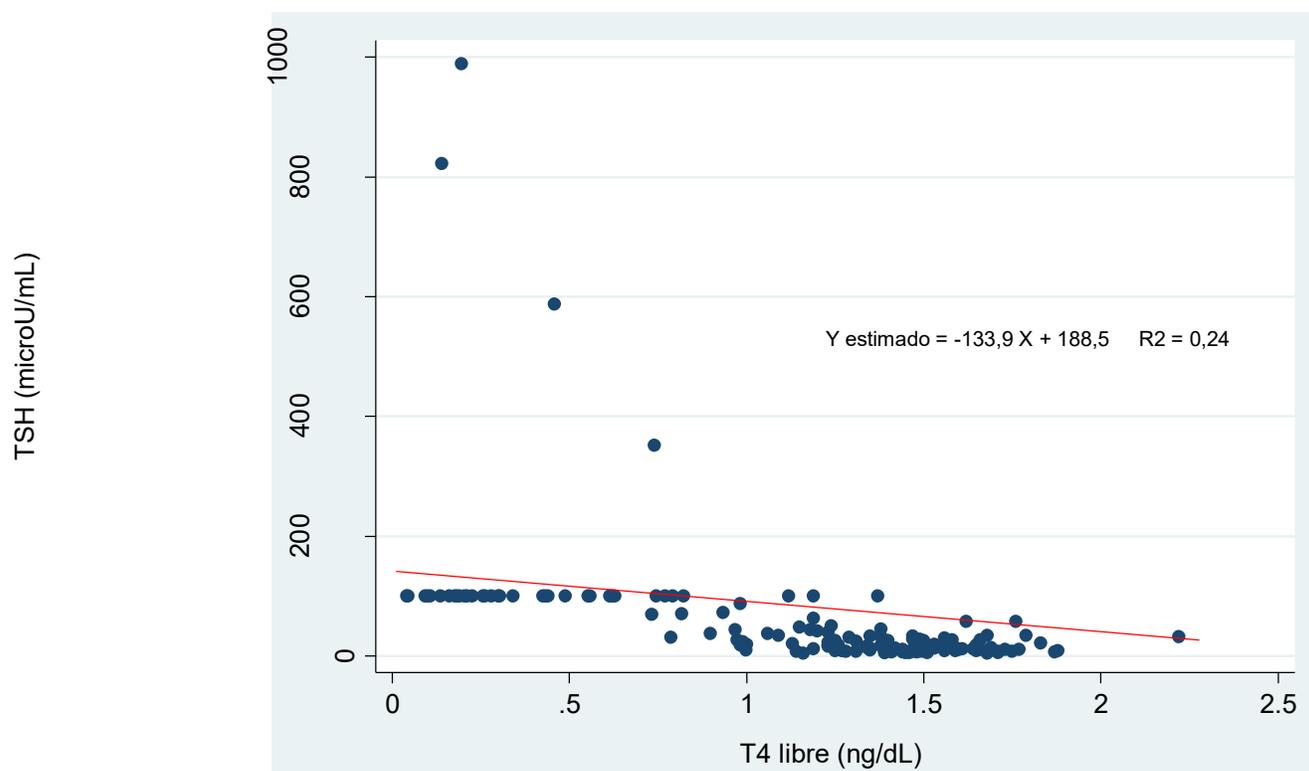
Cuadro 34: Estadísticas descriptivas del T4 libre en la valoración clínica, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	144	1,14	0,52	0,04	2,22	0,79	1,29	1,50	-		
2015	54	1,13	0,55	0,04	2,22	0,89	1,29	1,51	3850,5	4,425	0,1094
2016	34	1,02	0,50	0,11	1,77	0,59	1,12	1,40	2064,0		
2017	55	1,21	0,49	0,14	1,88	0,82	1,41	1,56	4381,5		

Relación entre TSH y T4 libre en la primera valoración clínica

Se puede ver una relación lineal, inversamente proporcional entre los valores de TSH y T4 libre medidos en la primera valoración clínica. (Gráfico 55)

Gráfico 55: Diagrama de dispersión entre los valores de T4 libre y los valores de TSH de la primera valoración clínica. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 145 niños)



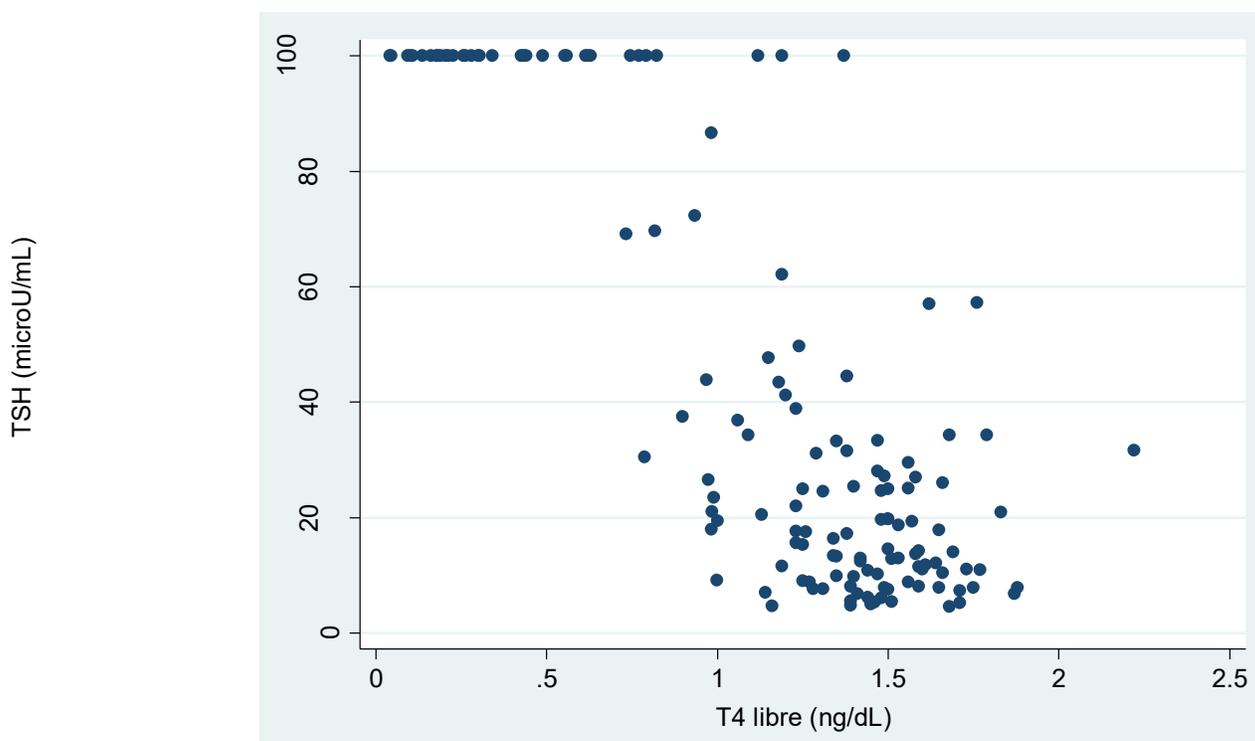
El valor de probabilidad de la prueba F (45,06) afirma que el modelo global es significativo; así como los valores de p de la variable independiente y la constante son significativos; es decir, la variable independiente T4 libre explica a la variable dependiente TSH sérico; a su vez el R^2 ajustado = 0,2355; es decir, el 23,6% de la variación de la variable T4 libre es explicada por la regresión lineal con la variable TSH sérico, lo cual explica muy poco de la variación total para este modelo.

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	144
				F(1, 142)	=	45.06
Model	492779.245	1	492779.245	Prob > F	=	0.0000
Residual	1552863.66	142	10935.6596	R-squared	=	0.2409
				Adj R-squared	=	0.2355
Total	2045642.9	143	14305.1951	Root MSE	=	104.57

tsh	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
t41	-113.8744	16.96377	-6.71	0.000	-147.4085 -80.34022
_cons	188.5375	21.14417	8.92	0.000	146.7395 230.3355

Si se excluyen los cuatro valores extremos del modelo anterior, la relación entre las dos variables no presenta ninguna tendencia ni lineal ni curvilínea. (Gráfico 56)

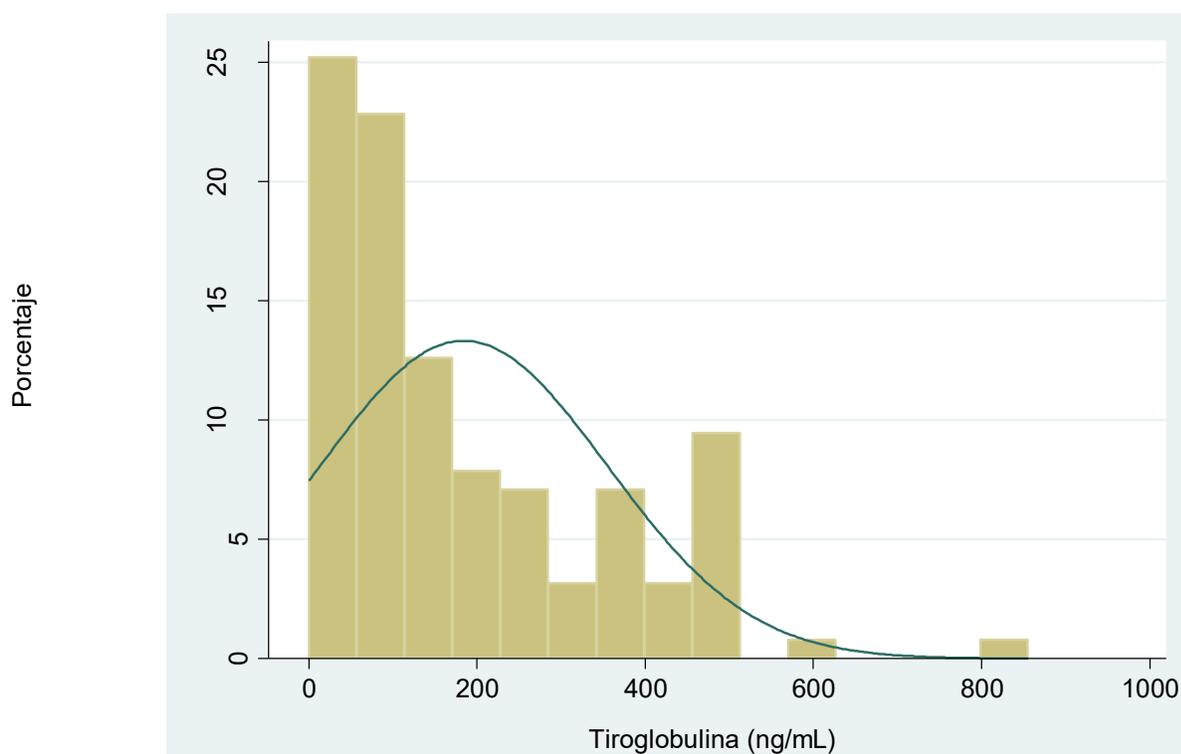
Gráfico 56: Diagrama de dispersión entre los valores de T4 libre y los valores de TSH (sin los 4 valores extremos). Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 141 niños)



Estudios complementarios

Se midió rutinariamente los niveles de Tg en la primera valoración clínica. La distribución de los valores de Tg se distribuye asimétricamente (valor de asimetría = 1,1) lo que indica que los valores presentan asimetría positiva; es decir, el 75,6% de los pacientes tuvieron valores de Tg de 277,1 ng/mL o menos. (Gráfico 57)

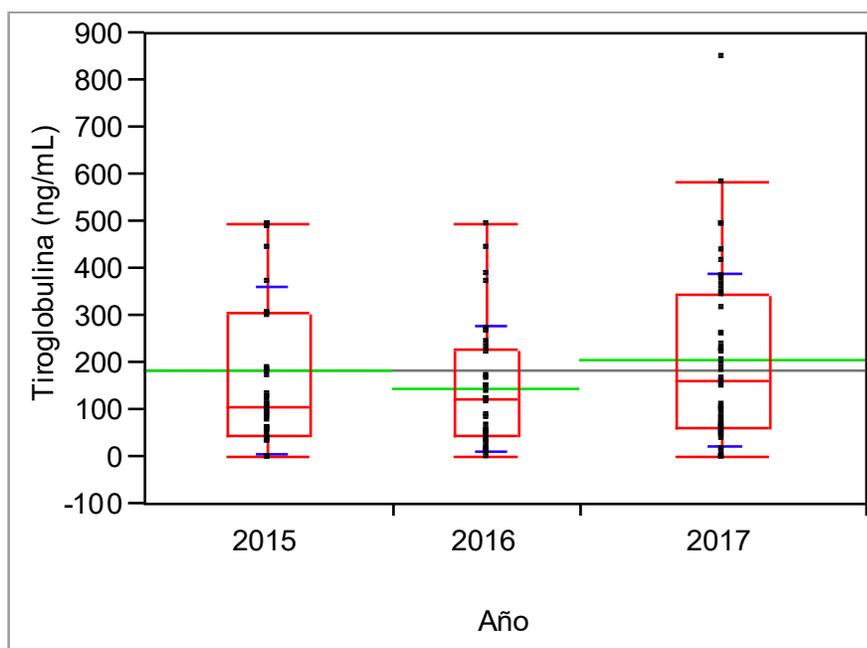
Gráfico 57: Histograma de frecuencias de los valores de la tiroglobulina. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



El promedio de los valores de Tg fue $184,3 \pm 170,8$ ng/mL, con un rango de entre 0,04 ng/mL hasta 855,5 ng/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de Tg de 277,1 ng/mL o menos. El promedio de los valores de Tg de los niños nacidos en el año 2015 fue $185,6 \pm 179,9$ ng/mL, con un rango de entre 0,16 ng/mL hasta 500,0 ng/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de Tg de 310,4 ng/mL o menos. El promedio de los valores de Tg de los niños nacidos en el año 2016 fue $148,6 \pm 132,2$ ng/mL, con un rango de entre 0,34 ng/mL hasta 500,0 ng/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de Tg de 231,2 ng/mL o menos. El promedio de los valores de Tg de los niños nacidos en el año 2017 fue $206,8 \pm 183,9$ ng/mL,

con un rango de entre 0,04 ng/mL hasta 855,5 ng/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de Tg de 348,2 ng/mL o menos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, los valores medianos de Tg son iguales estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,4859$). (Gráfico 58) (Cuadro 35)

Gráfico 58: Estadísticas descriptivas de los valores de tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

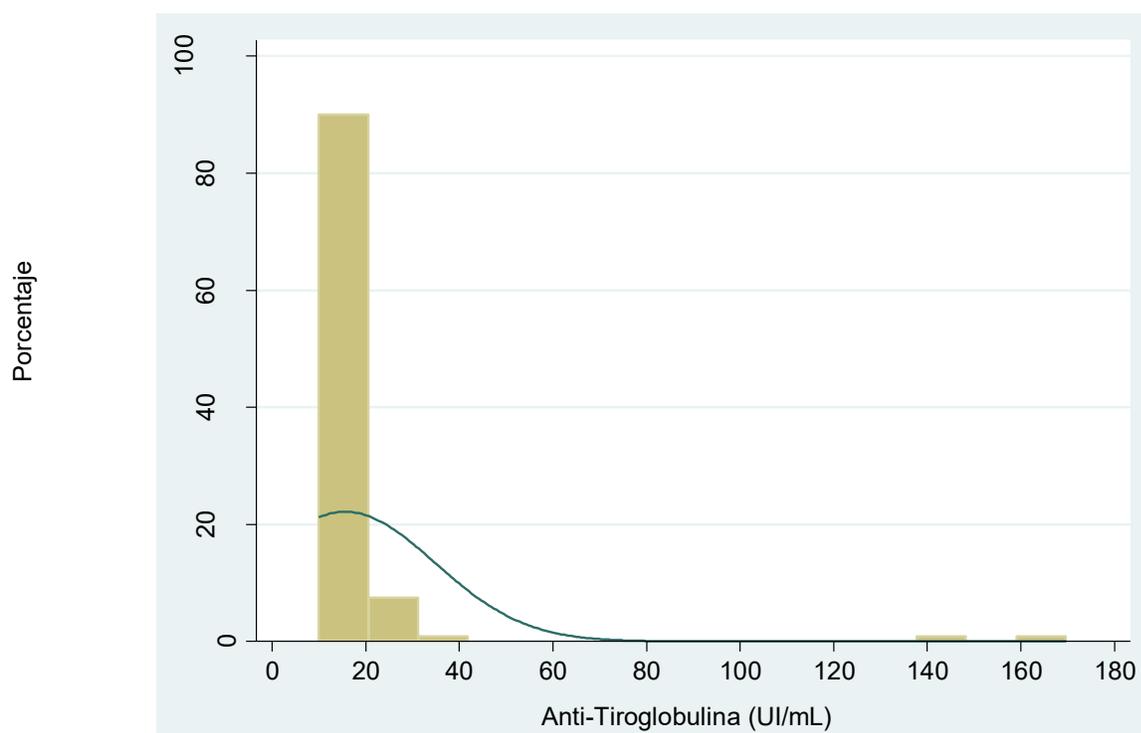


Cuadro 35: Estadísticas descriptivas de los valores de tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	127	184,3	170,8	0,04	855,5	56,2	122,8	277,1	-		
2015	44	185,6	179,9	0,16	500,0	47,8	111,0	310,4	2768,0	1,444	0,4859
2016	33	148,6	132,2	0,34	500,0	48,9	112,8	231,2	1938,0		
2017	50	206,8	183,9	0,04	855,5	65,4	161,3	384,2	3422,0		

Se midieron de forma rutinaria niveles de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-microsomal en la primera valoración clínica. La distribución de los valores de anticuerpos anti-tiroglobulina se distribuye asimétricamente (valor de asimetría = 7,1) lo que indica que los valores presentan asimetría positiva; es decir, el 89,2% de los pacientes tuvieron valores de anti-tiroglobulina de 18,91 UI/mL o menos. (Gráfico 59)

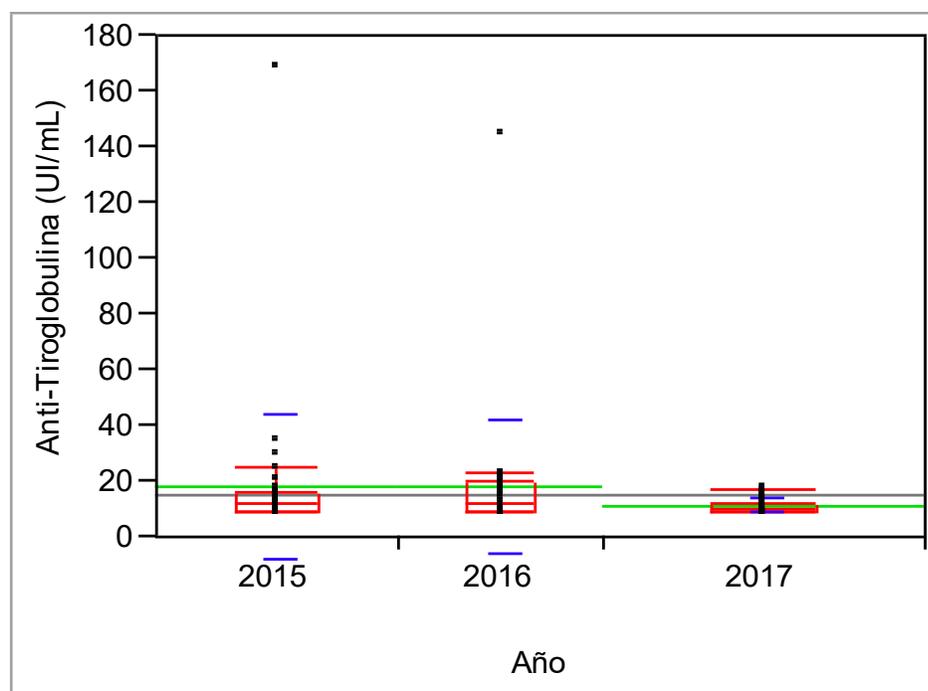
Gráfico 59: Histograma de frecuencias de los valores de la anti-tiroglobulina. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2017.



El promedio de los valores de anti-tiroglobulina fue $15,6 \pm 19,2$ UI/mL, con un rango de entre 10,0 UI/mL hasta 169,7 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-tiroglobulina de 15,5 UI/mL o menos. El promedio de los valores de anti-tiroglobulina de los niños nacidos en el año 2015 fue $18,3 \pm 25,9$ UI/mL, con un rango de entre 10,0 UI/mL hasta 169,7 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-tiroglobulina de 16,3 UI/mL o menos. El promedio de los valores de anti-tiroglobulina de los niños nacidos en el año 2016 fue $18,5 \pm 23,7$ UI/mL, con un rango de entre 10,0 UI/mL hasta 145,5 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-tiroglobulina de 20,0 UI/mL o menos. El promedio de los

valores de anti-tiroglobulina de los niños nacidos en el año 2017 fue $11,7 \pm 2,3$ UI/mL, con un rango de entre 10,0 UI/mL hasta 18,9 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-tiroglobulina de 18,9 UI/mL o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, el valor mediano de anti-tiroglobulina del año 2017 es menor estadísticamente que los valores medianos de los años 2015 y 2016. ($p = 0,0366$). (Gráfico 60) (Cuadro 36)

Gráfico 60: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

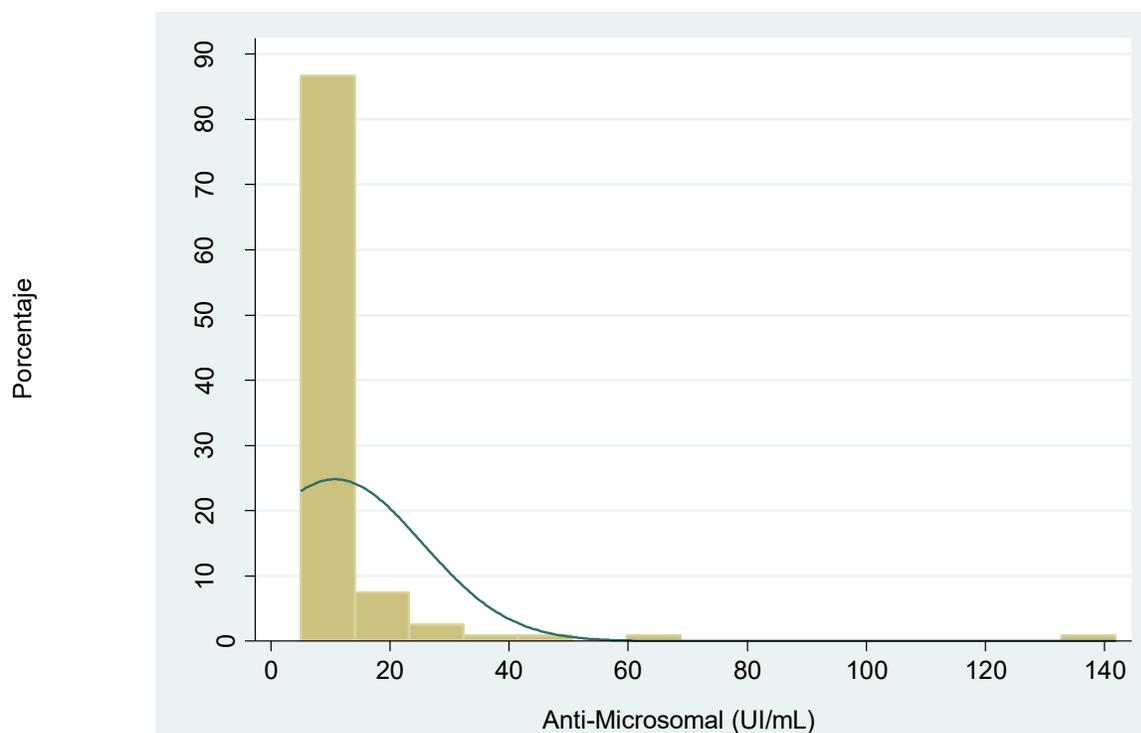


Cuadro 36: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-tiroglobulina, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	120	15,6	19,2	10,0	169,7	10,0	11,2	15,4	-		
2015	38	18,3	25,9	10,0	169,7	10,0	12,8	16,3	2570,5	6,614	0,0366*
2016	32	18,5	23,7	10,0	145,5	10,0	12,6	20,0	2147,5		
2017	50	11,7	2,3	10,0	18,9	10,0	10,4	12,9	2542,0		

La distribución de los valores de anticuerpos anti-amcrosomal se distribuye asimétricamente (valor de asimetría = 6,8) lo que indica que los valores presentan asimetría positiva; es decir, el 90,0% de los pacientes tuvieron valores de anti-microsomal de 15,31 UI/mL o menos. (Gráfico 61)

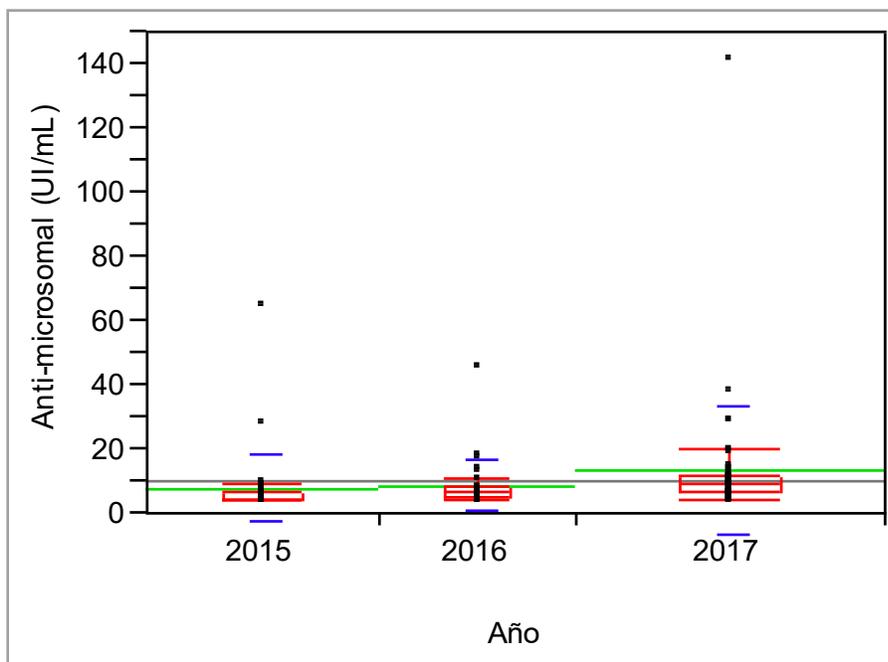
Gráfico 61: Histograma de frecuencias de los valores de anticuerpos anti-microsomal. Servicio de Endocrinología del HNN. 2015 a 2017.



El promedio de los valores de anti-microsomal fue $10,7 \pm 14,7$ UI/mL, con un rango de entre 5,0 hasta 141,9 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-microsomal de 10,3 UI/mL o menos. El promedio de los valores de anti-microsomal de los niños nacidos en el año 2015 fue $8,1 \pm 10,4$ UI/mL, con un rango de entre 5,0 UI/mL hasta 65,6 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-microsomal de 7,0 UI/mL o menos. El promedio de los valores de anti-microsomal de los niños nacidos en el año 2016 fue $9,0 \pm 7,7$ UI/mL, con un rango de entre 5,0 UI/mL hasta 46,3 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-microsomal de 8,5 UI/mL o menos. El promedio de los valores de anti-microsomal de los niños nacidos en el año 2017 fue $13,8 \pm 19,7$ UI/mL, con un rango de entre 5,0 UI/mL hasta 141,9 UI/mL, el 75% de los pacientes tuvo valores de anti-microsomal de 12,3 UI/mL

o menos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres medianas; es decir, el valore mediano de anti-microsomal del año 2017 es mayor estadísticamente que los valores medianos de los años 2015 y 2016. ($p = 0,0001$). (Gráfico 62) (Cuadro 37)

Gráfico 62: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-microsomal, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

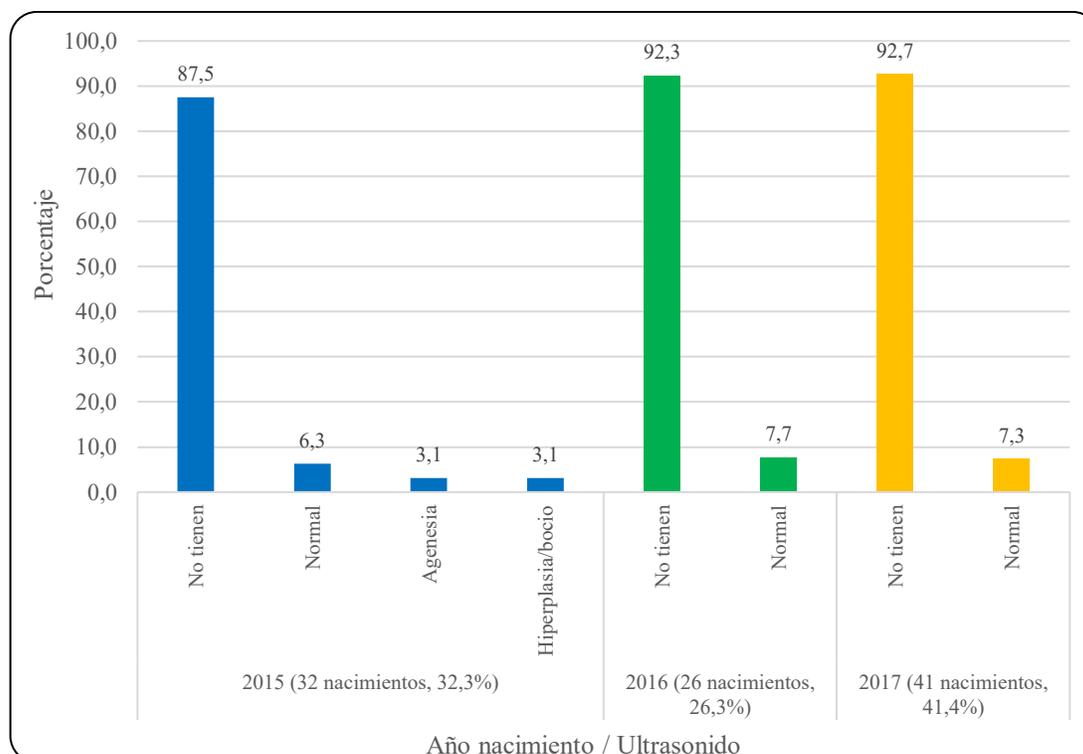


Cuadro 37: Estadísticas descriptivas de los valores de anticuerpos anti-microsomal, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 144 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	120	10,7	14,7	5,00	141,9	5,0	7,0	10,3	-		
2015	38	8,1	10,4	5,0	65,6	5,0	5,0	7,0	1519,5	26,190	0,0001*
2016	32	9,0	7,7	5,0	46,3	5,0	6,7	8,5	1838,0		
2017	50	13,8	19,7	5,0	141,9	6,8	9,8	12,3	3902,5		

No se solicitó ultrasonido de forma rutinaria a los pacientes con diagnóstico de HC. El porcentaje de pacientes a los que se les realizó ultrasonido es bajo. Se describe la frecuencia de los hallazgos reportados. (Gráfico 63)

Gráfico 63: Hallazgos del Ultrasonido según año de nacimiento de los niños. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 99 niños)



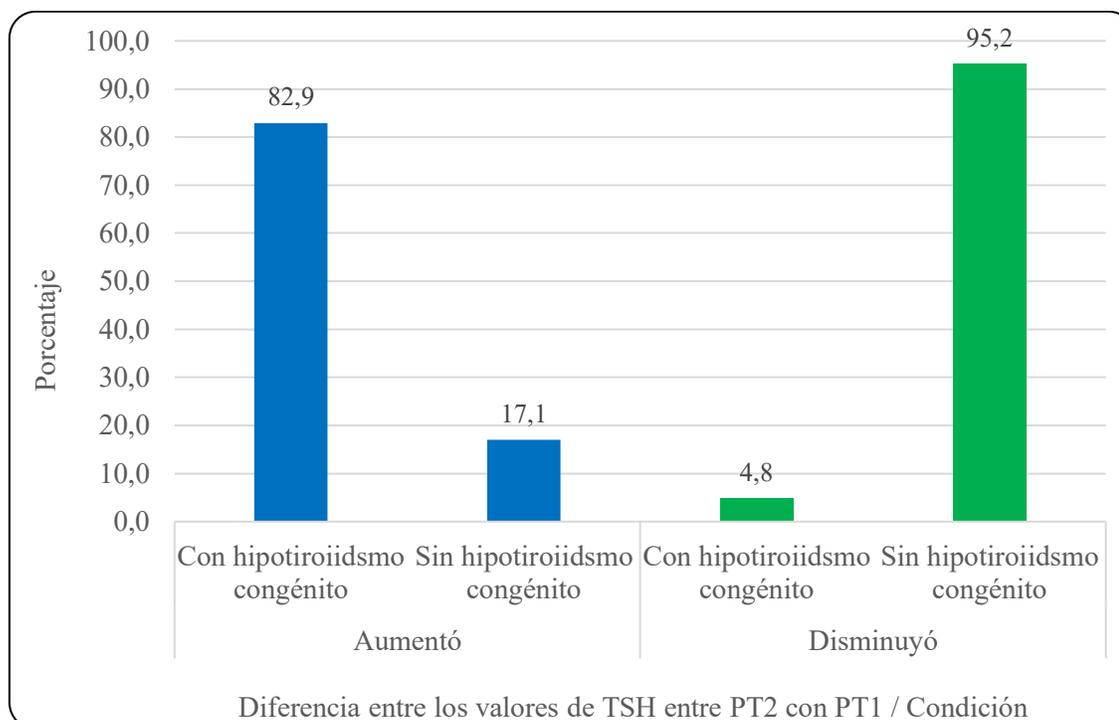
Diferencia entre valores de primer tamizaje y segundo tamizaje

Se analiza la diferencia entre los valores de TSH en la segunda prueba de tamizaje (PT2) con respecto a la primera prueba de tamizaje (PT1). Los tres posibles resultados son:

- Valor de TSH en PT2 – Valor de TSH en PT1 = cero (no hubo cambio)
- Valor de TSH en PT2 – Valor de TSH en PT1 > cero (Aumentó el valor de TSH en la PT2)
- Valor de TSH en PT2 – Valor de TSH en PT1 < cero (Disminuyó el valor de TSH en la PT2)

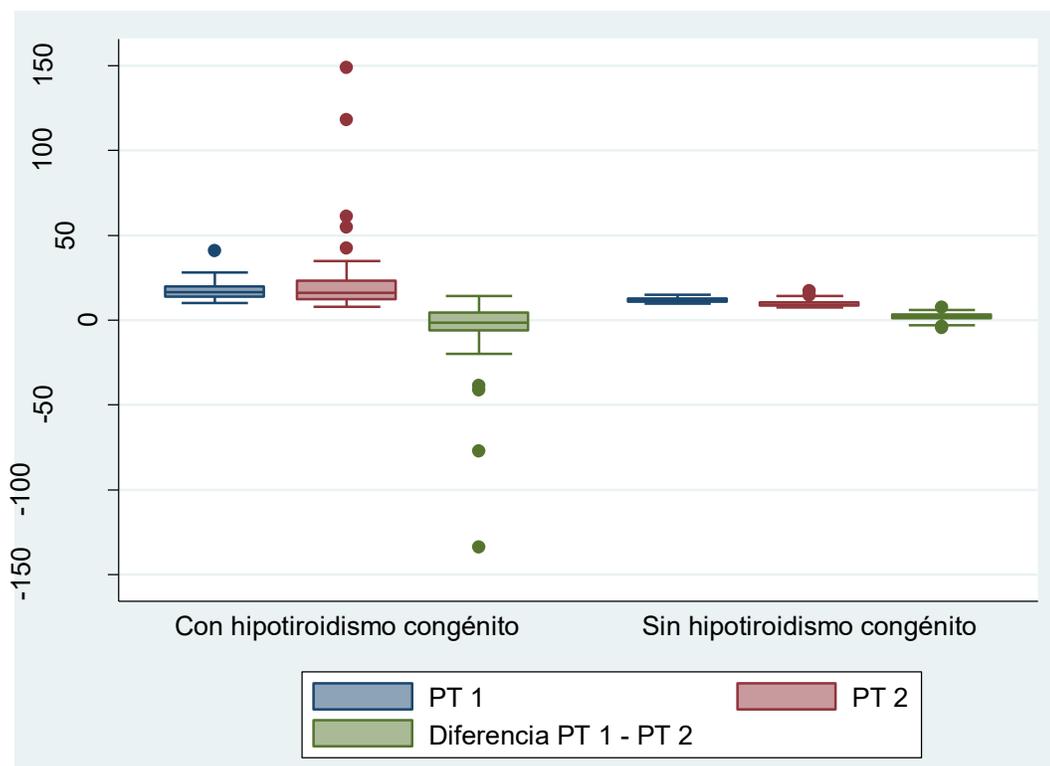
El porcentaje de aumento de la diferencia entre los valores de TSH (mU/L) de la PT2 con la PT1, se presentó más en los niños con hipotiroidismo congénito, y el porcentaje de disminución más en los niños sin hipotiroidismo congénito. (Gráfico 64)

Gráfico 64: Diferencia entre los valores de TSH entre la PT2 con PT1, según condición de enfermedad. Costa Rica, Centro Nacional de Tamizaje. 2015 a 2017.



Esta tendencia se mantiene similar inclusive en los niños referidos al servicio de endocrinología por un tamizaje positivo por HC. En promedio en los niños con hipotiroidismo congénito aumentaron $5,6 \pm 22,3$ UI/mL en los valores de la prueba de tamizaje 2 con respecto a la prueba de tamizaje 1; mientras que en los niños sin hipotiroidismo estos valores de diferencia disminuyeron en promedio $1,9 \pm 2,6$ UI/mL. (Gráfico 65) (Cuadro 38)

Gráfico 65: Estadísticas descriptivas de las pruebas de tamizaje 1, 2 y la diferencia en los niños referidos por un tamizaje positivo, según diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

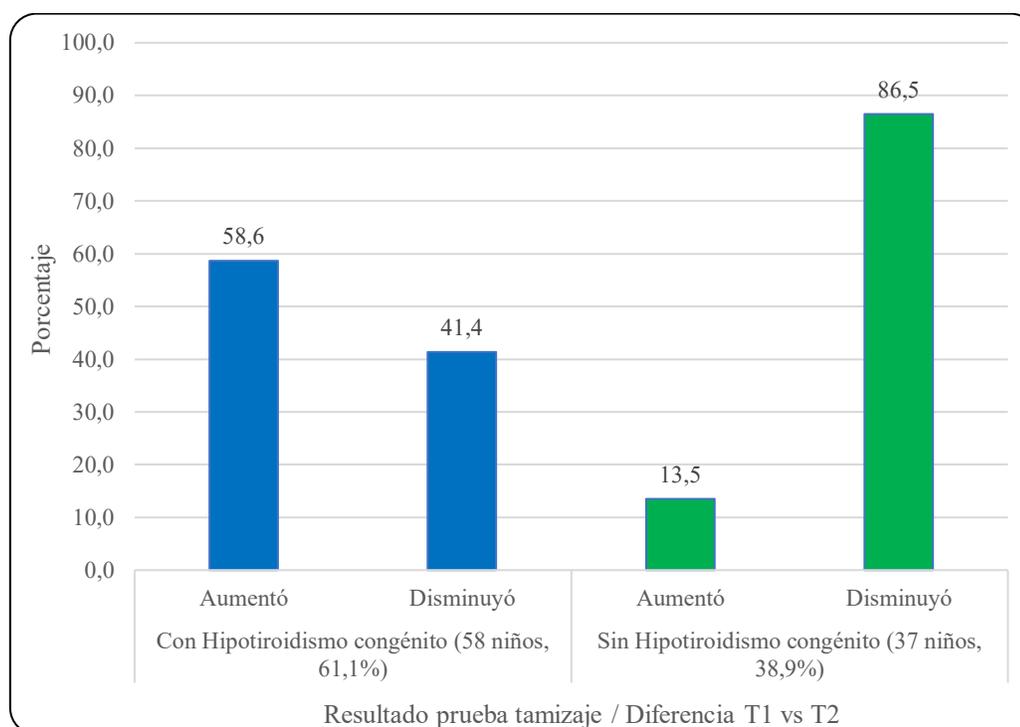


Cuadro 38: Estadísticas descriptivas de las pruebas de tamizaje 1, 2 y la diferencia en los niños referidos por un tamizaje positivo, según diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Resultado prueba	Tamizaje	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3
Con hipotiroidismo congénito	P. Tamizaje 1	58	17,1	5,5	10,0	40,8	13,3	16,6	19,9
	P. Tamizaje 2	58	22,7	23,8	7,8	149,0	11,9	16,1	23,6
	Diferencia PT1 - PT2	58	-5,6	22,3	-133,8	14,1	-6,9	-1,4	4,5
Sin hipotiroidismo congénito	P. Tamizaje 1	37	11,6	1,4	9,8	15,0	10,5	11,4	12,7
	P. Tamizaje 2	37	9,7	2,2	7,5	17,1	8,1	9,1	10,6
	Diferencia PT1 - PT2	37	1,9	2,6	-4,4	7,5	0,7	2,3	3,7

Proporcionalmente, en los niños con hipotiroidismo congénito hubo más aumento de los valores en la prueba de tamizaje 2 que en los niños sin hipotiroidismo congénito. (Gráfico 66) (Cuadro 39)

Gráfico 66: Relación entre el resultado diagnóstico de HC y la diferencia entre el tamizaje 1 y el 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



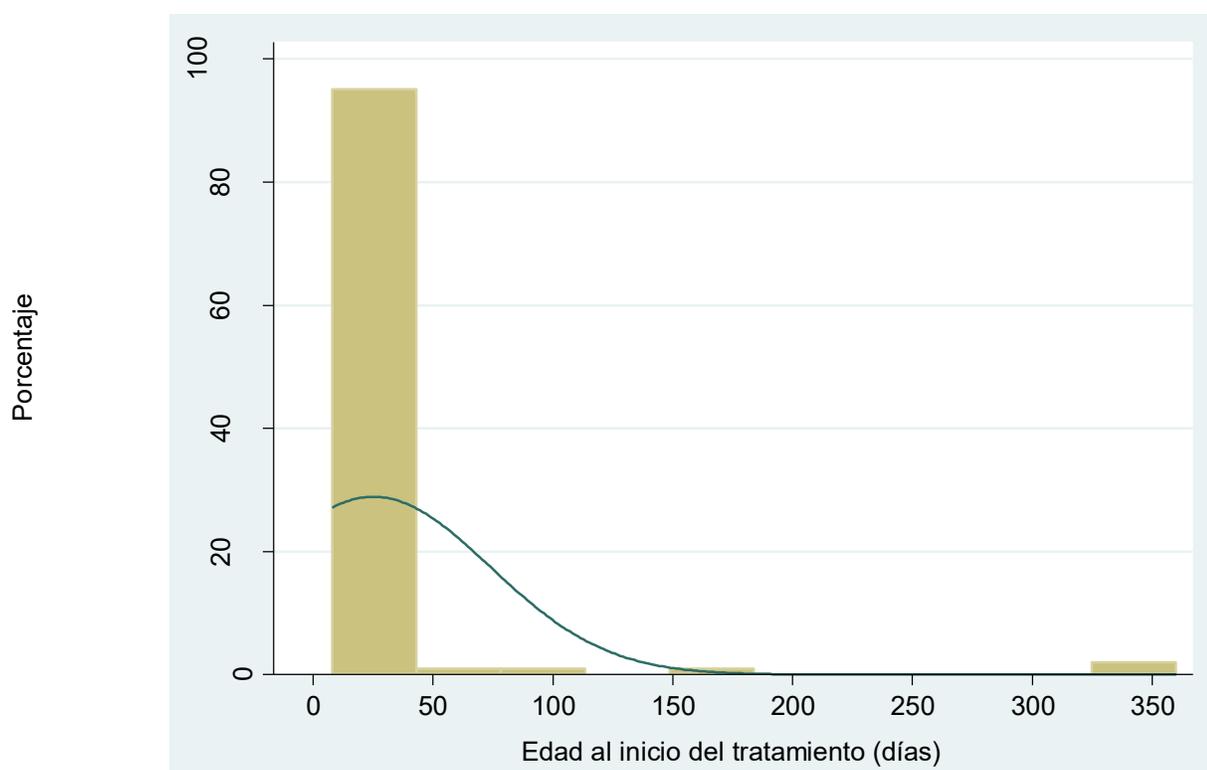
Cuadro 39: Estadísticas descriptivas del diagnóstico de HC y la diferencia entre el tamizaje 1 y el 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Resultado prueba	Resultado T1 - T2	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3
Con hipotiroidismo congénito	Aumentó	34	-13,8	26,1	-133,8	-0,8	-	-4,1	-2,1
	Disminuyó	24	6,0	4,1	0,4	14,1	1,8	6,5	9,6
Sin hipotiroidismo congénito	Aumentó	5	-2,7	1,6	-4,4	-1,0	-4,1	-3,2	-1,0
	Disminuyó	32	2,6	1,9	2,0	7,5	0,9	2,3	4,2

Edad cronológica al inicio de tratamiento

La distribución de las edades (días) al inicio del tratamiento de los niños se distribuyen asimétricamente (valor de asimetría = 6,0) lo que indica que los valores se distribuyen con asimetría positiva; es decir, el 96,0% de las edades de los niños al inicio del tratamiento tenían edades de 44,0 días o menos. (Gráfico 67)

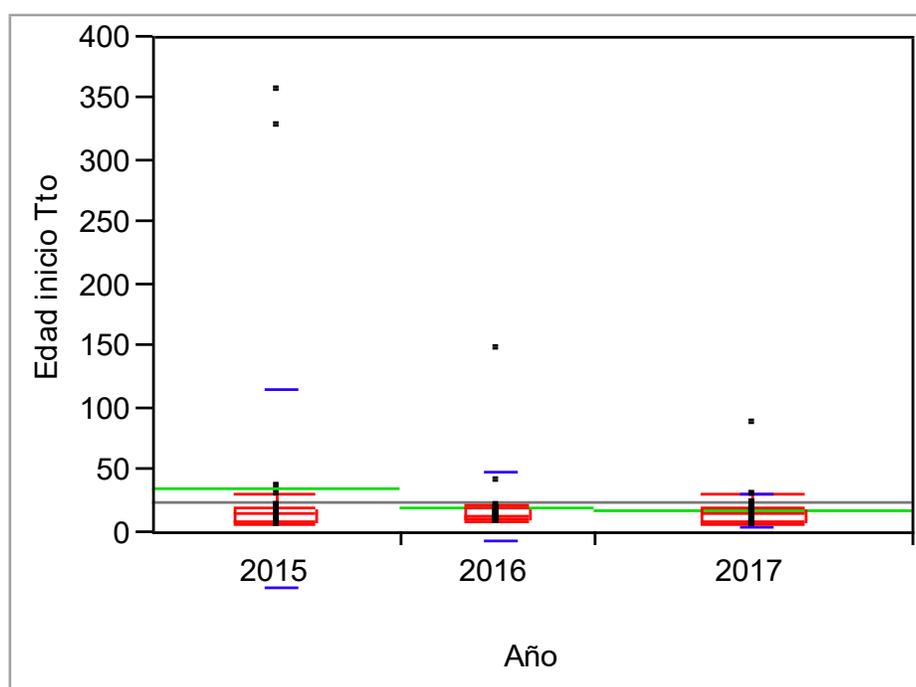
Gráfico 67: Histograma de frecuencias de la edad al inicio del tratamiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento fue $25,2 \pm 48,6$ días, con un rango de entre 8,0 días y 360,0 días, al 75% de los niños se les aplicó el tratamiento a los 21,0 días o antes. El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento nacidos en el año 2015 fue $36,3 \pm 80,0$ días, con un rango de entre 8,0 días y 360,0 días, al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 21,5 días o antes. El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento nacidos en el año 2016 fue $21,9 \pm 27,0$ días, con un rango de entre 9,0 días y 150,0 días, al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 20,3 días o antes. El

promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento nacidos en el año 2017 fue $18,5 \pm 13,0$ días, con un rango de entre 8,0 días y 90,0 días, al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 21,0 días o antes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estas tres edades al inicio del tratamiento medianas; es decir, la edad mediana de los niños al tratamiento es igual estadísticamente en los tres años de estudio. ($p = 0,9598$). (Gráfico 68) (Cuadro 40)

Gráfico 68: Estadísticas descriptivas de la edad (días) de los niños al inicio del tratamiento, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 101 niños)

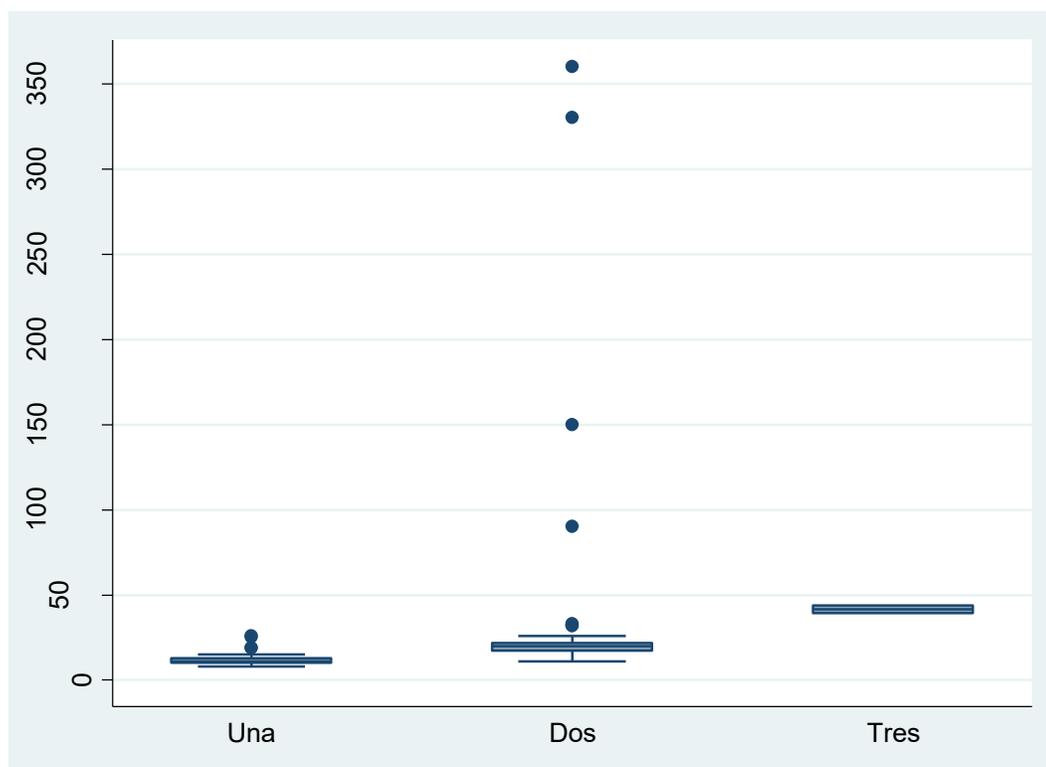


Cuadro 40: Estadísticas descriptivas de la edad de los niños al iniciar el tratamiento, según año de nacimiento. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2018. (n = 101 niños)

Año	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Total	101	25,2	48,6	8	360	11	16	21	-		
2015	33	36,3	80	8	360	11	16	21,5	1654,0	0,082	0,9598
2016	26	21,9	27	9	150	12	14,5	20,3	1360,0		
2017	42	18,5	13	8	90	11	17,5	21	2137,0		

Si se agrupan los niños según la cantidad de pruebas de tamizaje que realizaron previo a ser referido al Servicio de Endocrinología, se encuentran diferencias. El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento en los que tuvieron una prueba de tamizaje fue $12,0 \pm 3,9$ días, con un rango de entre 8,0 días y 26,0 días. Al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 13,0 días o antes. El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje fue $35,1 \pm 64,1$ días, con un rango de entre 11,0 días y 360,0 días. Al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 22,0 días o antes. Existen diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las dos medianas; es decir, el valor mediano de la edad al inicio del tratamiento en los niños que tuvieron una prueba de tamizaje es menor estadísticamente que la edad mediana al inicio del tratamiento en los niños que tuvieron dos pruebas de tamizaje. ($p = 0,0001$). (Gráfico 69) (Cuadro 41)

Gráfico 69: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



Cuadro 41: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 2. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad (días)	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Edad PT 1	44	12,0	3,9	8,0	26,0	10,0	11,0	13,0	1177,5	51,843	0,0001
Edad PT 2	55	35,1	64,1	11,0	360,0	17,0	20,0	22,0	3772,5		

El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento en los que tuvieron una prueba de tamizaje fue $12,0 \pm 3,9$ días, con un rango de entre 8,0 días y 26,0 días. Al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 13,0 días o antes. El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje fue $41,5 \pm 3,5$ días, con un rango de entre 39,0 días y 44,0 días. Existen diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las dos medianas; es decir, el valor mediano de la edad al inicio del tratamiento en los niños que tuvieron una prueba de tamizaje es menor estadísticamente que la edad mediana al inicio del tratamiento en los niños que tuvieron tres pruebas de tamizaje. ($p = 0,0178$). (Gráfico 69) (Cuadro 42)

Cuadro 42: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje 1 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad (días)	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Edad PT 1	44	12,0	3,9	8,0	26,0	10,0	11,0	13,0	990,0	5,617	0,0178
Edad PT 3	2	41,5	3,5	39,0	44,0	39,0	41,5	-	91,0		

El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje fue $35,1 \pm 64,1$ días, con un rango de entre 11,0 días y 360,0 días. Al 75% de los niños se les inició el tratamiento a los 22,0 días o antes. El promedio de edad de los niños al inicio del tratamiento en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje fue $41,5 \pm 3,5$ días, con un rango de entre 39,0 días y 44,0 días. Se encontraron diferencias estadísticamente

significativas al 5% entre las dos medianas; es decir, el valor mediano de la edad al inicio del tratamiento en los niños en los que tuvieron dos pruebas de tamizaje es menor estadísticamente que la edad mediana al inicio del tratamiento en los niños en los que tuvieron tres pruebas de tamizaje. ($p = 0,0415$). (Gráfico 69) (Cuadro 43)

Cuadro 43: Estadísticas descriptivas de la edad cronológica al inicio del tratamiento, según cantidad de pruebas de tamizaje 2 y 3. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad (días)	Niños	Prom.	Desviación estándar	Mín.	Máx.	Q1	Q2	Q3	Suma de rangos	Prueba Chi-2	Valor de p
Edad PT 2	55	35,1	64,1	11,0	360,0	17,0	20,0	22,0	1548,0	4,155	0,0415
Edad PT 3	2	41,5	3,5	39,0	44,0	39,0	41,5	-	105,0		

Relación entre la edad cronológica de la primera valoración en endocrinología y la edad al inicio del tratamiento

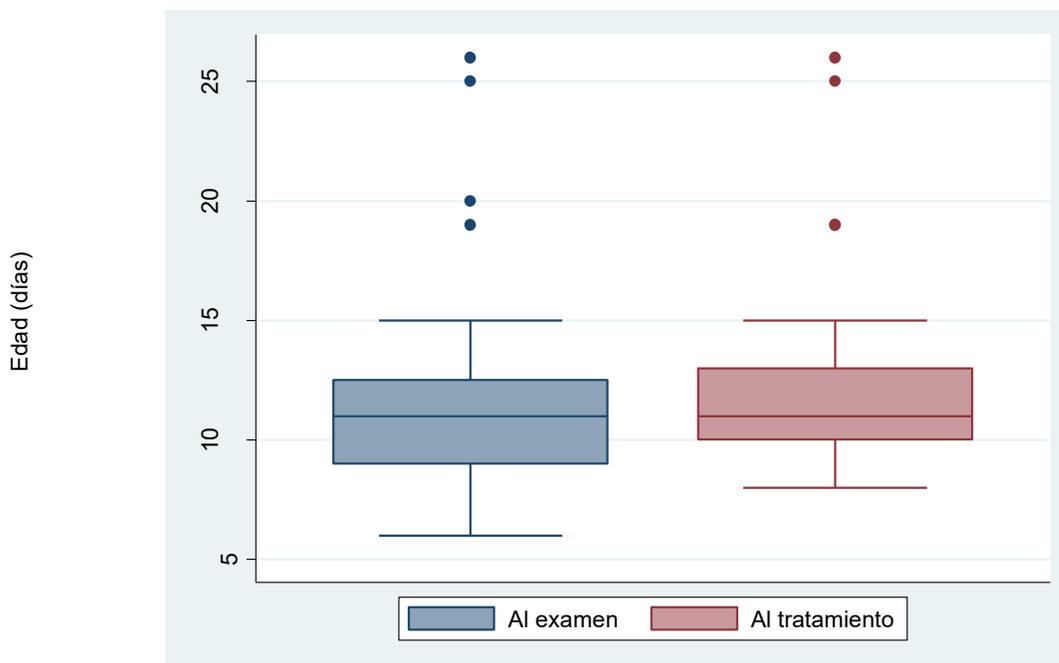
Se hace comparación de dos variables utilizando la prueba de Mann-Withney para dos muestras independientes, también conocida como la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las hipótesis por probar son:

- Ho: Mediana edad examen en la prueba de tamizaje $i =$ Mediana edad al tratamiento en la prueba de tamizaje i .
- Ha: Mediana edad examen en la prueba de tamizaje $i \neq$ Mediana edad al tratamiento en la prueba de tamizaje i .

El promedio de edad en la primera valoración en endocrinología de los niños que tuvieron una prueba de tamizaje fue $11,7 \pm 3,9$ días, con un rango de entre 6,0 días y 26,0 días. Al 75% de los niños se valoraron a los 12,7 días o antes y al 50,0% de los niños se valoraron a los 11,0 días. El promedio de edad al iniciar el tratamiento de los niños con una prueba de tamizaje fue $12,0 \pm 3,9$ días, con un rango de entre 8,0 días y 26,0 días. Al 75% de los niños iniciaron el tratamiento a los 13,0 días o antes y al 50,0% de los niños iniciaron el tratamiento a los 11,0 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de las dos variables; es decir, la edad mediana al realizar la primera

valoración en endocrinología es igual estadísticamente que la edad mediana al iniciar el tratamiento. ($p = 0,6114$). (Gráfico 70) (Cuadro 44)

Gráfico 70: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron una prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

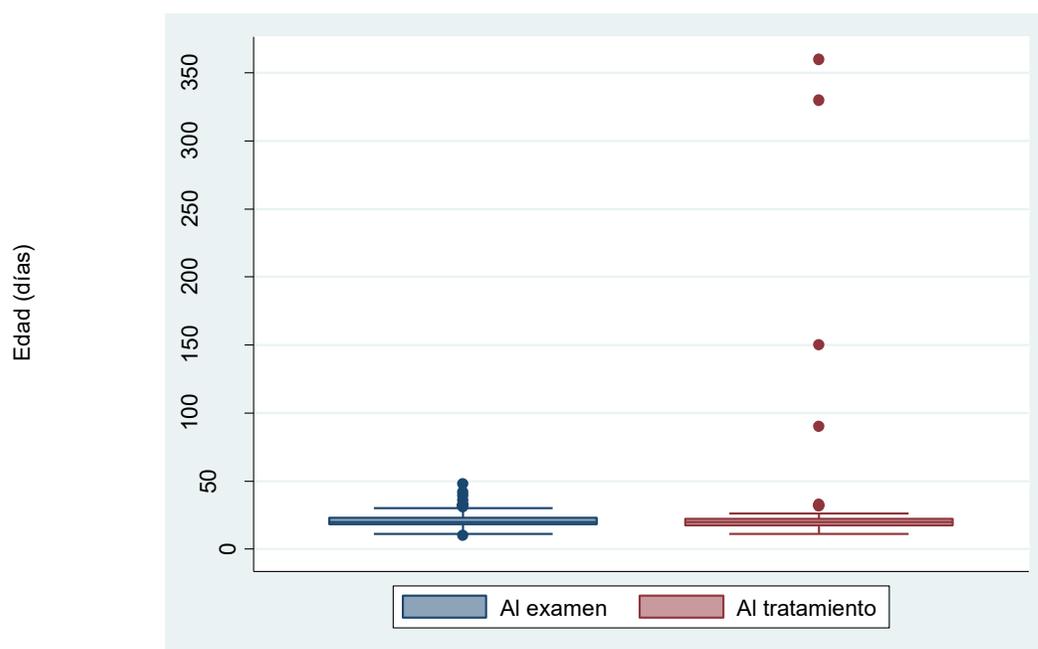


Cuadro 44: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, si tuvieron una prueba de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad	Niños	Prom.	Desviación Estándar	Mín.	Máx.	Q 1	Q 2	Q 3	Estadístico W	Valor de p
Valoración	48	11,7	3,9	6,0	26,0	9,0	11,0	12,7	2166,5	0,6114
Tratamiento	44	12,0	3,9	8,0	26,0	10,0	11,0	13,0		

El promedio de edad en la primera valoración en endocrinología de los niños que tuvieron dos pruebas de tamizaje fue $21,5 \pm 6,7$ días, con un rango de entre 10,0 días y 48,0 días. Al 75% de los niños se valoraron a los 23,0 días o antes y al 50,0% de los niños se valoraron a los 20,0 días. El promedio de edad al iniciar el tratamiento de los niños con dos pruebas de tamizaje fue $35,1 \pm 64,1$ días, con un rango de entre 11,0 días y 360,0 días. Al 75% de los niños iniciaron el tratamiento a los 22,0 días o antes y al 50,0% de los niños iniciaron el tratamiento a los 20,0 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de las dos variables; es decir, la edad mediana al realizar la primera valoración en endocrinología es igual estadísticamente que la edad mediana al iniciar el tratamiento. ($p = 0,6495$). (Gráfico 71) (Cuadro 45)

Gráfico 71: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron dos pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

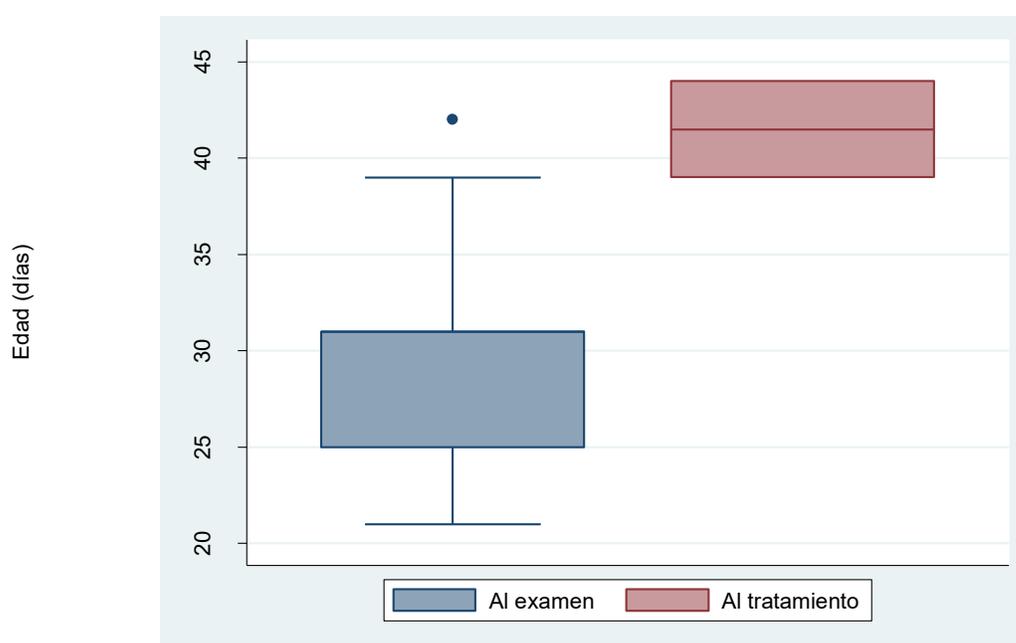


Cuadro 45: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron dos pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad	Niños	Prom.	Desviación Estándar	Mín.	Máx.	Q 1	Q 2	Q 3	Estadístico W	Valor de p
valoración	84	21,5	6,7	10,0	48,0	18,0	20,0	23,0	5986,0	0,6495
Tratamiento	55	35,1	64,1	11,0	360,0	17,0	20,0	22,0		

El promedio de edad en la primera valoración en endocrinología de los niños que tuvieron tres pruebas de tamizaje fue $30,1 \pm 7,1$ días, con un rango de entre 21,0 días y 42,0 días. Al 75% de los niños se valoraron a los 35,0 días o antes y al 50,0% de los niños se valoraron a los 31,0 días. El promedio de edad al iniciar el tratamiento de los niños con tres pruebas de tamizaje fue $41,5 \pm 3,5$ días, con un rango de entre 39,0 días y 44,0 días. Al 50,0% de los niños iniciaron el tratamiento a los 41,5 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre las medianas de las dos variables; es decir, la edad mediana al realizar la primera valoración en endocrinología es igual estadísticamente que la edad mediana al iniciar el tratamiento. ($p = 0,0951$). (Gráfico 72) (Cuadro 46)

Gráfico 72: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron tres pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.



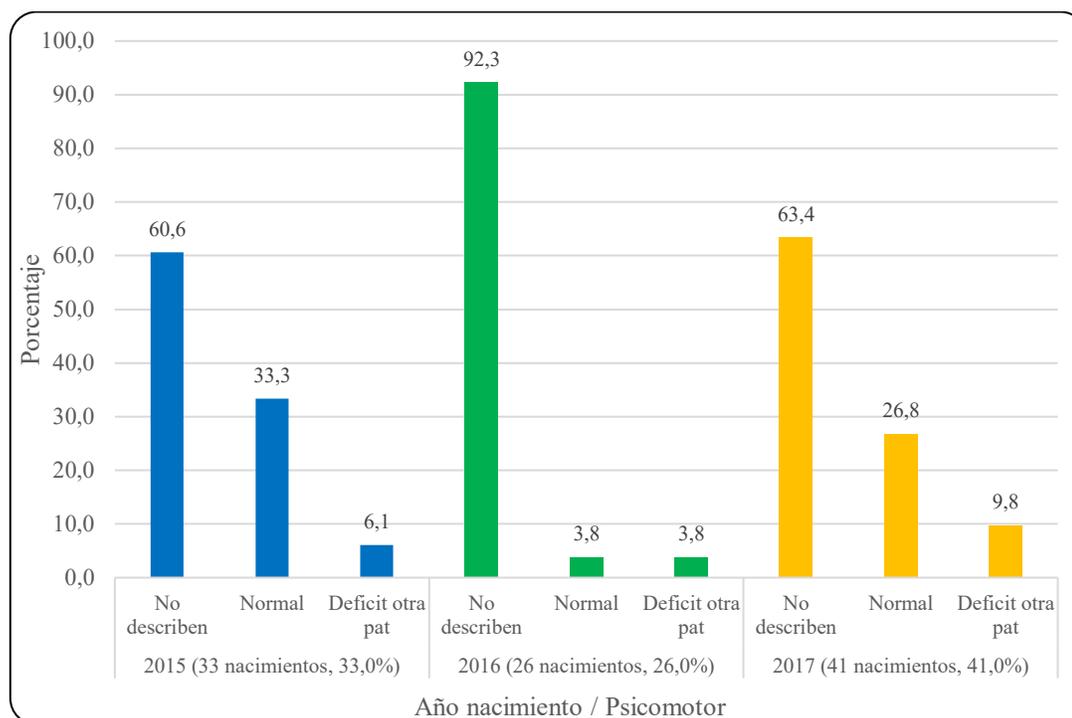
Cuadro 46: Estadísticas descriptivas de la edad en la primera valoración por endocrinología y al inicio del tratamiento de los niños, grupo que tuvieron tres pruebas de tamizaje. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017.

Edad	Niños	Prom.	Desviación Estándar	Mín.	Máx.	Q 1	Q 2	Q 3	Estadístico W	Valor de p
Valoración	9	30,1	7,1	21,0	42,0	23,5	31,0	35,0	46,5	0,0951
Tratamiento	2	41,5	3,5	39,0	44,0	39,0	41,5	-		

Evolución clínica

Solo a pocos pacientes se les anota en el expediente el estado cognitivo y desarrollo psicomotor. Ningún paciente tuvo retraso en neurodesarrollo debido a hipotiroidismo. (Gráfico 73)

Gráfico 73: Desarrollo psicomotor según año de nacimiento de los niños. Servicio de Endocrinología del HNN, 2015 a 2017. (n = 100 niños)



No se realizó suspensión rutinaria a los niños de mayor evolución de HC para valorar si el déficit fue transitorio o permanente. En la última valoración clínica, el 100% de los niños mantuvieron el tratamiento con levotiroxina.

Discusión

En este estudio pudimos recolectar datos nacionales, abarcando el 97% de los niños nacidos en estos años, con lo cual podemos tener certeza del comportamiento de nuestra población nacional. Dichosamente gran parte de nuestra población tiene acceso al tamizaje, muy por encima del porcentaje mundial de niños que son tamizados (alrededor de 29%).¹² El tamizaje abarca en proporciones similares a niños y niñas, y el acceso es alto en todas las provincias, aunque Limón tiene el menor porcentaje (94.4%).

El comportamiento de las características clínicas de la población fue como esperado, la gran mayoría de los niños tenían un adecuado peso al nacer y fueron a término, tanto la población general, como los niños referidos a endocrinología por tamizaje positivo. Aunque con un mayor porcentaje de bajo peso en los niños referidos, en comparación con la población general. Esto podría corresponder a un factor de riesgo para presentar un tamizaje positivo.

Cuando valoramos el comportamiento de los resultados de la prueba de tamizaje, corroboramos la distribución anormal (no Gaussiana) de los valores de TSH. Este comportamiento se mantuvo de la misma manera durante las tres pruebas de tamizaje y durante la valoración en el servicio de endocrinología. Confirmamos la necesidad de un valor de corte y no un rango de referencia para detectar posibles pacientes enfermos.

Actualmente el tamizaje de Costa Rica tiene algunas diferencias con respecto a la mayoría de los otros protocolos internacionales. Las principales son un corte de TSH bastante bajo de detección (10 mUI/L) y un tercer tamizaje en caso de que el segundo tamizaje sea “dudoso”, TSH entre 8 y 10 mUI/L. Con los resultados podemos hacer varias observaciones.

Con respecto al valor de corte, entre más bajo hay más probabilidad de tener una tasa de falsos positivos mayor, lo cual, en nuestro contexto de un sistema de seguridad social con recursos limitados, no sería sostenible. Publicaciones de resultados de distintos protocolos de tamizaje internacionales reportan tasas de detección desde 0.01% hasta 13.3%.³³ Al analizar los resultados de nuestra prueba de tamizaje, solo un 0.3% del total de los niños tuvo un TSH en el primer tamizaje por encima del valor de corte definido. Este porcentaje estaría dentro de los estándares internacionales aceptables para un estudio de tamizaje según las guías del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.³⁴ Un tamizaje se considera aceptable con una tasa de resultados positivos menor a 0.5%, e ideal si solo obtienen resultados positivos

en un 0.15%,³⁴ inclusive la Academia Americana de Pediatría recomienda una tasa de rellamado a una segunda prueba menor 0.05%,³⁵ con lo cual se estaría reevaluando 2 niños por cada caso detectado.³⁶ Para lograr una reducción de falsos positivos a 0.15% habría que elevar el valor de corte de TSH a 12 mUI/L, con lo cual no se detectarían 9 niños con hipotiroidismo primario, de los cuales 5 tienen hipotiroidismo severo (TSH >20 mUI/L), lo cual no se considera aceptable. Para obtener una tasa de 0.5% falsos positivos habría que disminuir el valor de corte de TSH a 9 mUI/L, con lo cual se duplicaría la cantidad de niños positivos en el primer tamizaje (485 niños nuevos), sobrepasando la capacidad de valoración del Centro de Tamizaje y el Servicio de Endocrinología, y aumentando los costos que implica un segundo tamizaje, asociado a mayor ansiedad de los padres. Actualmente, con este corte se están reevaluando 5 niños por cada caso detectado aproximadamente.

En los últimos 4 años no se ha detectado ningún niño con cretinismo con un falso negativo en el tamizaje neonatal, y todo niño con hipotiroidismo es referido en el Hospital Nacional de Niños. Con un valor de corte tan bajo en el tamizaje como el nuestro, es poco probable que un niño con hipotiroidismo severo no sea detectado. Se confirmaron 106 casos de HC en estos tres años, para una incidencia nacional de 1/1926 nacimientos, similar a la reportada de manera internacional con cortes estrictos en el tamizaje neonatal.

Condiciones de riesgo como bajo peso o prematuridad podría presentarse como un falso negativo. En el análisis de los datos, la proporción de niños positivos según peso y según edad gestacional fueron similares en cada subgrupo. Cortes bajos de detección han demostrado no necesitar una reevaluación posterior,³² lo cual podemos confirmar con nuestro estudio al presentar la misma distribución de positivos en cada grupo.

Parte de la controversia del tamizaje es el método para evaluar la población, utilizando TSH, T4 libre o ambos. En nuestro protocolo solo se utiliza TSH. Pero en la valoración clínica de forma rutinaria se mide ambos niveles séricos, mediante venopunción, a todos los niños referidos. Al valorar el diagrama de dispersión entre los valores de T4 libre y TSH (Gráfico 55) se evidenció que los valores de T4 libre explican solo el 24% de la variabilidad del TSH. Por lo tanto, definir los niños con riesgo de HC basados en valores de T4 no sería adecuado. Esto, con el sesgo de que el límite de detección superior de TSH en la mayoría de

los análisis fue de 100 mUI/L, lo cual pudo haber modificado la relación. De igual manera, la mayoría de los casos de HC tuvieron T4 libre por encima de 1 ng/dl.

La otra gran diferencia, como se mencionó previamente, del protocolo de tamizaje neonatal nacional es la realización de una tercera muestra. En nuestro estudio un 1.9% (2 niños) de los pacientes diagnosticados con HC fueron referidos a partir de la tercera prueba de tamizaje positiva. De estos 2 niños, uno tuvo un segundo tamizaje por encima de 10mUI/L, por lo cual no requería una tercera prueba, y el otro paciente es un niño macrosómico al que se le hizo el diagnóstico a los 42 días por un hipotiroidismo subclínico con TSH 15.28mUI/L y T4 libre 1.25ng/dl, ultrasonido de cuello normal, TG detectable y anticuerpos no elevados. Este último niño es candidato para valorar suspensión de tratamiento a una edad segura para evaluar diagnóstico definitivo. En el segundo tamizaje 4 niños tuvieron valores por debajo de 10mUI/L. Uno es el niño previamente descrito, los otros 3 por reanálisis rutinario de todas las muestras y por criterio del clínico que interpreta los resultados, fueron referidos directamente al servicio de endocrinología sin el tercer tamizaje.

Al valorar el rendimiento de la prueba de tamizaje vemos que tiene una muy alta sensibilidad y especificidad, con una precisión diagnóstica por encima de 99%, en contexto de tamizaje poblacional, con una tasa de falsos positivos de 0.22% como valor de corte para detectar niños en riesgo de padecer HC. Si solo tuviéramos un único valor de corte en la primera prueba de tamizaje, tendríamos que evaluar durante una cita médica más de 500 niños en estos 3 años, de los cuales la mayoría van a ser negativos, dado que la prueba solo tiene un valor predictivo positivo de 19.38%. Al agregar otros cortes para referir a un paciente al servicio de endocrinología, el rendimiento mejora. Utilizando el valor de corte de TSH en 30 mUI/L para referir niños en el primer tamizaje, se aumenta el valor predictivo positivo en casi 90%, pero disminuye significativamente la sensibilidad, debido a que más de la mitad de los niños diagnosticados con HC fueron referidos luego de la segunda prueba de tamizaje. Al analizar la segunda prueba de tamizaje tenemos dos cortes, los cuales ambos tienen una sensibilidad y especificidad muy similares, pero con mayor precisión diagnóstica el corte de TSH de 10 mUI/L. Mientras que la tercera prueba de tamizaje tiene una baja especificidad, con un valor predictivo positivo nuevamente bajo, y una precisión diagnóstica significativamente menor que el resto de las pruebas.

Otros hallazgos documentados en el estudio es la diferencia entre el valor de TSH del primer tamizaje y el segundo tamizaje. Esto quiere decir que un niño con un TSH que descende de la primera prueba a la segunda tiene una probabilidad del 95% de ser negativo. De la misma manera, un niño con un TSH en ascenso de la primera prueba a la segunda prueba tiene una probabilidad arriba del 80% de ser diagnosticado con HC.

La edad cronológica promedio de los niños al ser evaluados por el servicio de endocrinología es estadísticamente mayor conforme va ocupando más pruebas tamizajes: 11.7 días con una prueba de tamizaje, 21.5 días con dos pruebas de tamizaje y 30.1 días con tres pruebas de tamizaje. La edad promedio al iniciar el tratamiento también se retrasó estadísticamente significativa conforme el niño requería más pruebas de tamizaje: 12 días con una prueba de tamizaje, 35.1 días con dos pruebas de tamizaje y 41.5 días con tres pruebas de tamizaje.

Estos tres hallazgos, un bajo rendimiento en la tercera prueba de tamizaje, una alta probabilidad de tener un niño sano con un descenso en el TSH de una prueba a otra y retraso en la valoración e inicio de tratamiento, apoyan la eliminación de la tercera prueba de tamizaje, como la mayoría de los protocolos que solo tienen dos pruebas. Si se elimina la tercera prueba, y la segunda prueba se utiliza un único corte de TSH en 10 mUI/L, no estaríamos diagnosticando un niño de los 204,241 tamizados en estos 3 años. Aún hay controversia si estos niños con hipotiroidismo leve tienen deficiencia neurológica si no reciben tratamiento.²⁶

A los niños con HC se les ha dado seguimiento en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional de Niños, y ninguno de los niños que se les describe el desarrollo neurocognitivo, ha presentado déficit neurológico severo, lo que habla del excelente pronóstico de los niños que toman tratamiento. No se utilizó ninguna herramienta específica para valorar los niños, por lo cual déficit leve pueden no haberse detectado clínicamente.

No se logró definir la proporción de pacientes con HC transitorio, debido a que no se realizó de forma rutinaria la suspensión de levotiroxina en los niños con mayor edad, con TSH limítrofes al diagnóstico. Ningún niño cursó con TSH suprimidos con la sustitución hormonal. La principal causa de HC transitorio es el déficit de yodo, condición que no es frecuente en Costa Rica, por lo cual la tasa de HC transitorio debe de ser baja.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, basado en datos de registros médicos, tanto del expediente clínico por el endocrinólogo pediatra y los registros de las boletas con los datos clínicos del neonato tamizado por el médico que toma la muestra. Se trabaja con la base de datos del Centro Nacional de Tamizaje. Los pacientes no fueron sometidos a los mismos procedimientos de diagnóstico y fueron evaluación según el criterio clínico de cada uno de los endocrinólogos pediatras. No se cuenta con la evolución clínica de los pacientes con tamizaje neonatal negativo. Por diversos motivos, algunos los niños fueron sometidos a la prueba de tamizaje fuera del rango de edad a la recomendada.

Conclusiones

Desde la implementación de la prueba de tamizaje neonatal en Costa Rica en el año 1990, este ha tenido múltiples modificaciones y cada vez abarca más población. La cobertura del tamizaje neonatal se extiende a más del 97% de la población nacional, muy por encima del promedio mundial.

El protocolo actual tiene la especificidad recomendada por estándares internacionales. El valor de corte de TSH utilizado, según el comportamiento demostrado por nuestra población, lo hace sostenible para un seguro social, con una alta detección de niños enfermos, con una proporción de falsos positivos que no sobrepasa la capacidad de manejo por los diferentes servicios implicados en la detección y manejo de los pacientes. La incidencia de HC para estos tres años es de 1/1,945 nacimientos. No se logró definir la proporción de niños con HC transitorio, en contexto de una sociedad con una dieta suficiente en yodo.

Al tener un valor de corte bajo se obtiene un adecuado rendimiento en niños con bajo peso y pretérmino. No es necesario realizar repetición de la prueba en este grupo de niños.

El uso de T4 para la detección de niños en riesgo parece no tener el mismo rendimiento que el uso de TSH. Esta hormona es más sensible, con una interpretación clínica más fácil que T4. Agregar adicionalmente el uso de T4 además de TSH para la detección de niños con hipotiroidismo secundario, aumentaría de forma considerable los costos sin un impacto verdadero en la incidencia de HC, al ser esta condición bastante infrecuente.

El rendimiento total de la prueba de tamizaje es muy alto, pero al evaluar cada corte por separado, la tercera prueba de tamizaje tiene un rendimiento bajo. Se puede considerar eliminar esta prueba y utilizar un único corte de TSH en la segunda prueba de tamizaje en 10mUI/L. Adicionalmente se puede tener mayor predicción según el comportamiento del cambio del TSH entre la primera prueba de tamizaje y la segunda prueba de tamizaje. Con esto disminuimos costos, se disminuye el tiempo de inicio de tratamiento de los niños, sin disminución significativa en la detección de niños con HC.

Los niños con HC con tratamiento sustitutivo tienen un adecuado pronóstico neurocognitivo, sin evidencia clínica de déficit cognitivos severo asociado a la enfermedad, según la valoración en el HNN. Niños con diagnóstico de HC leve o subclínico, con bajos requerimiento de LT4, evidencia clínica o radiológica de glándula tiroidea normal, se podría valorar suspensión del tratamiento a una edad segura para definir su condición de HC permanente o transitorio.

Bibliografía

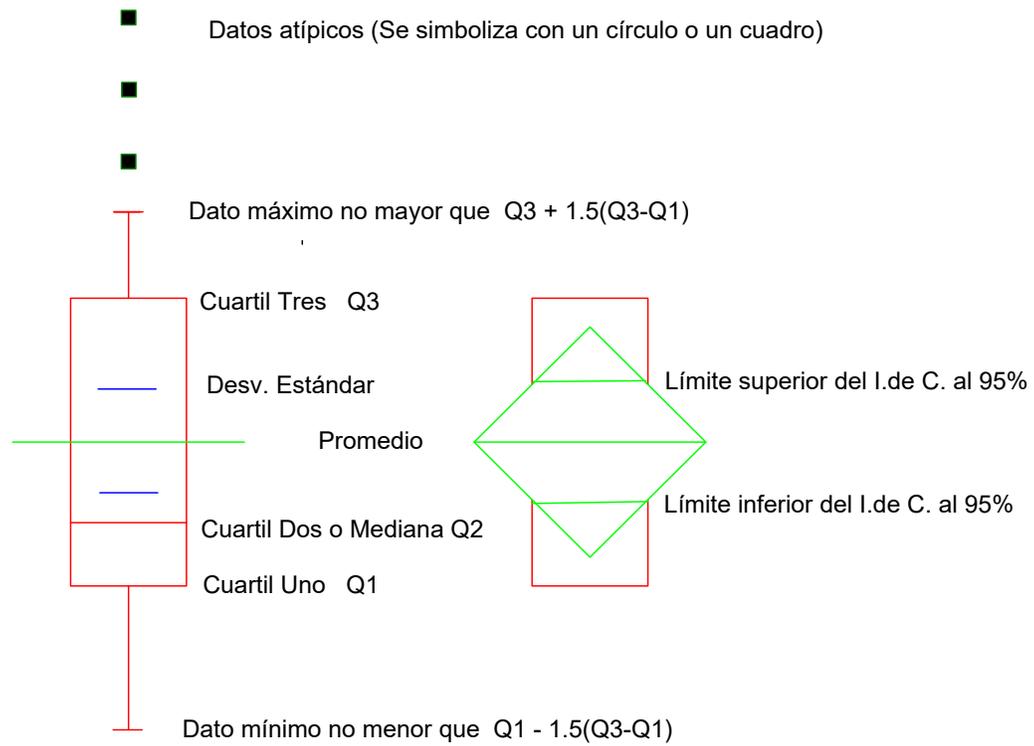
1. Wassner, AJ. Brown, RS. Congenital hypothyroidism: recent advances. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct;22(5):407-12.
2. Mehran, L. Khalili, D. Yarahmadi, S. et al. Evaluation of the congenital hypothyroidism screening programme in Iran: a 3-year retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 0: F1-F6.
3. Jacob, J. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism with Focus on Developing an Indian Screening Programme. *Eur Endocrinol.* 2016 Aug;12(2):99-103
4. Knowles, R. Oerton, J. Cheetham, T. et al. Newborn Screening for Primary Congenital Hypothyroidism: Estimating Test Performance at Different TSH Thresholds. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2018, 103(10):3720–3728
5. Desai, M. Sharma, R. Riaz, I. et al. Newborn Screening Guidelines for Congenital Hypothyroidism in India: Recommendations of the Indian Society for Pediatric and Adolescent Endocrinology (ISPAE) – Part I: Screening and Confirmation of Diagnosis. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2018; 85(6), 440-447.
6. Melmed, S. Polonsky, K. Larsen, R. et al. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. 2016
7. Lain, S. Trumpff, C. Grosse, S. et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol.* November 2017; 177(5): D1–D12.
8. Sadler, T. *Embriología Médica: con orientación clínica*, 10^a ed, Buenos Aires: Médica Panamericana. 2007.
9. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; 10:321.
10. Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 1981; 2:87.
11. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81:912.
12. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28:175.
13. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102:653.

14. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, et al. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1981.
15. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, et al. Mutations in *BOREALIN* cause thyroid dysgenesis. *Hum Mol Genet* 2017; 26:599.
16. Persani L, Gelmini G, Marelli F, et al. Syndromes of resistance to TSH. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011; 72:60.
17. Muzza M, Rabbiosi S, Vigone MC, et al. The clinical and molecular characterization of patients with dyshormonogenic congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for *DUOX2* defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E544.
18. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid* 2016; 26:338.
19. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3350.
20. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:444.
21. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr* 2012; 161:760.
22. Law WY, Bradley DM, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:201.
23. Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet* 1992; 44:57.
24. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:557.
25. Fisher DA, Brown RS. Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Werner's and Ingbar's *The Thyroid*, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.

26. Kilberg, M. Rasooly, R. LaFranchi, S. et al. Newborn Screening in the US May Miss Mild Persistent Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2018 Jan;192:204-208
27. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child* 1988; 142:214.
28. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:559.
29. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:693.
30. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:363.
31. Grant DB, Fuggle P, Tokar S, Smith I. Psychomotor development in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Acta Med Austriaca* 1992; 19 Suppl 1:54.
32. Korada, M., Pearce, M. S., Ward Platt, M. P., Avis, E., Turner, S., Wastell, H., & Cheetham, T. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, (2007). 93(4), F286–F288.
33. Mehran, L. Khalili, D. Yarahmadi, S. et al. Worldwide Recall Rate in Newborn Screening Programs for Congenital Hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2017 Jun 25;15(3): e55451
34. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
35. Valizadeh, M. Mazloomzadeh, S. Niksirat, A. Shajari, Z. High Incidence and Recall Rate of Congenital Hypothyroidism in Zanjan Province, a Health Problem or a Study Challenge? *Int J Endocrinol Metab*. 2011;9(4):338-342.
36. Rose, S. Brown, R, Wilkins, L. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *PEDIATRICS*, (2006). 117(6), 2290–2303. doi:10.1542/peds.2006-0915

Anexos

Anexo 1: Componentes del gráfico de caja (Box Plot)



Anexo 2: Hoja de recolección de datos

“Evaluación de la prueba de tamizaje de hipotiroidismo congénito primario en neonatos de Costa Rica, según protocolo actual. Estudio de cohorte retrospectivo entre los años 2015 y 2017.”

Dr. Alejandro Cob Guillén, Investigador Principal, Residente Endocrinología, HSJD

Dr Fred Cavallo Aita, Subinvestigador, Pediatra Endocrinólogo, HNN

Dra Agnes Rodríguez, Subinvestigadora

<p>Criterios de inclusión: Sí () No ()</p> <ol style="list-style-type: none"> Rango de edad: neonatos Género: masculino y femenino Etnia: todas <p>Criterios de exclusión: Sí () No ()</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacientes que no completen protocolo tamizaje Pacientes que no hayan sido valorados por endocrinología HNN Faltante más de 20% de información
<p>Consecutivo: _____</p>
<p>Sexo: () M () F Edad _____ años Peso al Nacer _____ gr Edad Gestacional _____ semanas</p>
<p>Número de Tamizajes: _____</p> <p>Tamizaje 1: _____ mU/L Tamizaje 2: _____ mU/L Tamizaje 3: _____ mU/L</p>
<p>Valor TSH sérico _____ mU/L T4I sérico _____ ng/dl</p> <p>Presencia hipotiroidismo congénito: () Sí () No Necesidad de Re evaluación: () Sí () NO</p> <p>Edad valoración en Endocrinología: _____ días Edad inicio tratamiento: _____ días</p>
<p>Tiroglobulina: _____ ng/dl Anticuerpo Anti-microsomal: _____ UI/mL</p> <p>Anticuerpo Anti-tiroglobulina: _____ UI/mL</p>

Ultrasonido de Cuello: () tiroides normal () hipoplasia tiroides () agenesia tiroides
() hiperplasia o bocio () ectopia tiroidea

Desarrollo Psicomotor: () normal () déficit secundario a hipotiroidismo () déficit asociado otra causa

Persistencia tratamiento con levotiroxina: () Sí () No

Comentarios:

Investigador: _____

Firma: _____

Fecha: _____