



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Depto. de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

Tirotropina neonatal como marcador de déficit nutricional de Yodo en la provincia de Alicante



**Memoria tesis doctoral:
Laura Peris Navarro**

**Director:
Ernesto Cortés Castell**

Enero de 2015





UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Depto. de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

Tirotropina neonatal como marcador de déficit nutricional de Yodo en la provincia de Alicante



**Memoria tesis doctoral:
Laura Peris Navarro**

**Director:
Ernesto Cortés Castell**

Enero de 2015





UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Depto. de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

Ernesto Cortés Castell, Profesor Secretario del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica y Coordinador del Cribado Neonatal de la provincia de Alicante

CERTIFICA QUE:

D^a Laura Peris navarro ha realizado el trabajo encaminado a la consecución del título de Doctora, titulado:

" TIROTROPINA NEONATAL COMO MARCADOR DE DÉFICIT NUTRICIONAL DE YODO EN LA PROVINCIA DE ALICANTE"

bajo mi dirección.

De lo cual doy fe en San Juan, a 15 de enero de 2015

Fdo.: Dr. Ernesto Cortés Castell



Resumen

Antecedentes y objetivos

La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal ($TSH \geq 5 \mu\text{UI/ml}$) es un indicador válido de deficiencia de yodo en la población general siempre y cuando no se utilicen antisépticos yodados en el período perinatal (condición básica para la toma de muestras).

El objetivo de este estudio es determinar el déficit nutricional de yodo en la provincia de Alicante mediante los valores de TSH obtenidos en el Programa de Cribado Neonatal, así como las posibles influencias como factores de riesgo del sexo, edad de la madre, edad gestacional, origen étnico de la madre y comarca en la que habitan los padres.

Métodos

Se realiza un estudio transversal de todos los recién nacidos en la provincia de Alicante durante los años 2008 a 2011, 75.292 en total, con las muestras de sangre desecada sobre papel obtenidas por el Programa de Metabolopatías de la Generalitat Valenciana, analizándose la TSH de las muestras y registrándose de forma anónima las variables: sexo, edad gestacional, origen de la madre, edad de la madre y comarca de residencia. Como grupo control se utilizó a todos los recién nacidos con valores de TSH menor a $5 \mu\text{UI/ml}$, excluyéndose del estudio los hipotiroidismos congénitos (HC). Se analizó la incidencia de $TSH \geq 5 \mu\text{UI/ml}$ y su distribución según las variables antes mencionadas y la relación entre ellas.

Resultados

La incidencia global de hipertirotropinemia neonatal ha sido del 3,97%, valor algo superior al indicado como incidencia baja por la OMS del 3%.

Se observa, en contra de lo establecido para HC, que la incidencia de hipertirotropinemia neonatal es mayor en los niños que en las niñas con una $OR=1,4$ (IC 95% 1,3-1,5; $p<0,001$). Los recién nacidos que menos riesgo tienen de presentar hipotiroidismo subclínico son los recién nacidos a término, así los RNMPT vs RNT presentan una $OR=1,8$ (IC95% 1,2-2,6; $p<0,002$) y para RNPT vs RNT $OR=2,7$ (IC95% 2,4-3,1; $p<0,001$). Las madres de origen asiático y del resto de Europa tienen mayor incidencia de aumento de TSH. Existe un mayor porcentaje de TSH elevada en los recién nacidos cuya madre tiene

menos de 20 años, con una OR frente a los demás grupos de edad de 0,8. Las comarcas de la Provincia de Alicante con menor incidencia de hipotiroidismo subclínico son Alacantí, Baix Vinalopó y Alcoía.

Conclusiones

La Provincia de Alicante presenta una incidencia de TSH mayor o igual a $5 \mu\text{UI/ml}$ en el 4% de los recién nacidos (Criterio de la OMS de zona geográfica con déficit leve de ingesta de yodo).

La incidencia de hipotiroidismo subclínico es mayor en los recién nacidos varones y los recién nacidos pretérmino, en los recién nacidos de madres de origen asiático y resto de Europa y madres menores de 20 años.



Summary

Background and objectives

The prevalence of neonatal hyperthyrotropinemia ($TSH \geq 5 \mu\text{UI} / \text{ml}$) is a valid indicator of iodine deficiency in the general population provided that iodine-based antiseptics are not used in the perinatal period (basic condition for sampling).

The aim of this study is to determine the nutritional iodine deficiency in the province of Alicante by TSH values obtained in the Neonatal Screening Program, as well as the possible influences as risk factors of sex, maternal age, gestational age, ethnicity of the mother and region in which parents live.

Methods

A cross-sectional study of all new-borns in the province of Alicante during the years 2008-2011, 75.292 in all, is carried out by obtaining dried blood samples on paper from the Program Metabolopathies of the Generalitat Valenciana, analysing the TSH samples and anonymously recording variables: sex, gestational age, origin of the mother, maternal age and county of residence. The control group was all new-borns with TSH values lower than $5 \mu\text{UI} / \text{ml}$. The study excluded congenital hypothyroidism (CH). The incidence of $TSH \geq 5 \mu\text{UI}/\text{ml}$ and its distribution was analysed according to the above variables and the relationship between them.

Results

The overall incidence of neonatal hyperthyrotropinemia was 3.97%, somewhat higher than the value indicated as low incidence of 3% by the OMS.

It is observed, contrary to the provisions for HC, that the incidence of neonatal hyperthyrotropinemia is higher in boys than in girls with an $OR=1,4$ (IC 95% 1,3-1,5; $p<0,001$). New-borns that have less risk of subclinical hypothyroidism are normal-term infants and the RNMP vs. RNT had an $OR=1,8$ (IC95% 1,2-2,6; $p<0,002$) and RNPT vs. RNT $OR=2,7$ (IC95% 2,4-3,1; $p<0,001$). The mothers of Asian and European origin have higher incidence of increased TSH. There is a higher percentage of elevated TSH in new-borns whose mothers were less than 20 years old, with an OR compared to other age groups of 0,8. The districts of the Province of Alicante with lower incidence of hypothyroidism are Alacantí, Baix Vinalopó and Alcoia.

Conclusions

The province of Alicante has an incidence of TSH greater than or equal to 5 mUI TSH / ml at 4% of new-borns (OMS Criteria geographical area with mild iodine intake deficit).

The incidence of subclinical hypothyroidism is higher in male new-borns and preterm infants, new-borns of mothers of Asian and European descent and mothers under 20 years old.



Agradecimientos:

Cuando conocí a mi marido, una de las primeras cosas que me dijo fue que de mayor quería ser como su padre. Era la persona más noble que conocía, y con más principios y valores éticos. Era la persona a la que más admiraba. Era su referente.

Ahora es también el mío.

Gracias Ernesto.



TIROTROPINA NEONATAL COMO MARCADOR DE DÉFICIT NUTRICIONAL DE YODO EN LA PROVINCIA DE ALICANTE

Contenido

1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS.....	9
1.1.1. Embriología y fisiología de la glándula tiroides.....	9
1.1.2. Síntesis y transporte de hormonas tiroideas.....	11
1.1.3. Acción de las hormonas tiroideas.....	14
1.1.4. Función tiroidea fetal.....	15
1.1.5. Eje Hipotálamo-Hipofisario-Tiroideo.....	17
1.1.6. Función tiroidea neonatal.....	19
1.2. YODO E HIPOTIROIDISMO.....	20
1.2.1 Yodo como elemento esencial.....	21
1.2.2 Yodo y hormonas tiroideas.....	22
1.2.3. Hipotiroidismo Congénito, importancia.....	24
1.2.4. Programas de cribado neonatal.....	27
1.2.5. Yodo y gestación.....	29
1.3. INDICADORES DE DEFICIENCIA NUTRICIONAL DE YODO.....	30
1.3.1. La yoduria en la población escolar.....	30
1.3.2. La prevalencia de bocio.....	31
1.3.3. La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal (TSH > 5 mU/l) hallada en las pruebas de cribado del hipotiroidismo congénito.....	31
1.4. PREVENCIÓN DEL DÉFICIT DE YODO.....	32
1.5. SITUACIÓN NUTRICIONAL DE YODO EN ESPAÑA.....	33
1.6 RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTACIÓN DE YODO.....	34

1.7 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	38
1.7.1 Incidencia de hipotiroidismo neonatal	39
1.7.2 Situación nutricional de yodo en la población y medidas adoptadas.....	40
1.7.3 Incremento posibles situaciones de riesgo.....	42
2. OBJETIVOS.....	51
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	51
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
3.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	55
3.1.1 Criterios de inclusión y de exclusión.....	56
Se han planteado como requisitos para que un niño y sus valores sean incluidos en el estudio los siguientes criterios:.....	56
3.1.2 Definición de subgrupos	56
3.2 RECEPCIÓN Y REGISTRO DE MUESTRAS.....	59
3.3 DETERMINACIÓN DE TSH.....	60
3.3.1 Principios o fundamentos del método.....	60
3.3.2 Características analíticas del método.....	61
3.3.3 Material y aparatos	62
3.3.4 Reactivos y calibradores	62
Calibradores:.....	63
3.3.5 Desarrollo del método	63
3.3.6 Control de la calidad del método	66
3.3.7 Criterios de repetición	69
3.3.8 Informatización de los resultados	70
3.4 ANÁLISIS INFORMÁTICO Y ESTADÍSTICO.....	70
4. RESULTADOS	73
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL.....	73
4.1.1. Total de nacimientos y su distribución mensual	73
4.1.2. Distribución por grupos de edad gestacional.....	75

4.1.3. Distribución por sexo	75
4.1.4. Edad del niño a la toma de muestra	76
4.1.5. Distribución por edad de la madre	77
4.1.6. Distribución según región internacional origen de la madre.....	77
4.1.7. Distribución de los recién nacidos por comarcas	78
4.2. INCIDENCIA GLOBAL DE TSH ≥ 5 μ UI/ml.....	79
4.3 TEMPORALIDAD DE LA INCIDENCIA.....	80
4.4. EL SEXO COMO FACTOR DE RIESGO.....	83
4.5 LA PREMATURIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.....	83
4.6. EL ORIGEN DE LA MADRE	85
4.7. EDAD DE LA MADRE	86
4.8. LA COMARCA DE RESIDENCIA.....	88
4.9. POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO, VARIABLE A VARIABLE.....	90
4.9.1. Eliminación de variables que podrían influir sobre el sexo.....	92
4.9.2. Eliminación de posibles interferencias en los grupos de edad gestacional	94
4.9.3. Eliminación posibles interferencias en los grupos de edad de la madre.....	99
4.9.4. Eliminación posibles interferencias en el estudio de la incidencia del origen de la madre.....	103
5. DISCUSIÓN.....	111
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	112
5.1.1. Prematuridad	112
5.1.2. Sexo	112
5.1.3. Edad del niño a la toma de la muestra	113
5.1.4. Edad de la madre.....	113
5.1.5. Origen de la madre	113
5.1.6. Comarca de residencia	114
5.2. INCIDENCIA GLOBAL DE TSH ≥ 5 μ UI/ml.....	114
5.3. TEMPORALIDAD MENSUAL.....	115
5.4. SEXO DEL RECIÉN NACIDO COMO FACTOR DE RIESGO	116
5.5. PREMATURIDAD COMO FACTOR DE RIESGO.....	116

5.6. ORIGEN DE LA MADRE COMO FACTOR DE RIESGO.....	117
5.7. EDAD DE LA MADRE COMO FACTOR DE RIESGO.....	117
5.8. INCIDENCIA SEGÚN COMARCAS.....	118
6. CONCLUSIONES.....	123
7. BIBLIOGRAFÍA	127
8. ANEXOS	143
ANEXO 1	145
ANEXO 2.....	151



ABREVIATURAS

DIT: diyodotirosina

FT4: tiroxina libre

FT3: triyodotironina libre

HC: hipotiroidismo congénito

HGUA: Hospital General Universitario de Alicante

IC: intervalo de confianza

IQR: intervalo intercuartílico

IR: intervalos de referencia

MDI: desyodasa tipo 1

MDI-II: desyodasa tipo 2

MDI-III: desyodasa tipo 3

MIT: monoyodotirosina

RNEP: recién nacido extremadamente prematuro

RNMP: recién nacido muy prematuro

RNP: recién nacido prematuro

RNTP: recién nacido prematuro moderado o tardío

RNT: recién nacidos a término

SEE: síndrome del eutiroides enfermo

T3S: triyodotironina sulfatada

T4S: tiroxina sulfatada

T2: diyodotiroxina

T3: triyodotiroxina

T4: tiroxina

TBG: globulina fijadora de tiroxina

Tg: tiroglobulina

THOP: hipotiroxinemia transitoria del prematuro

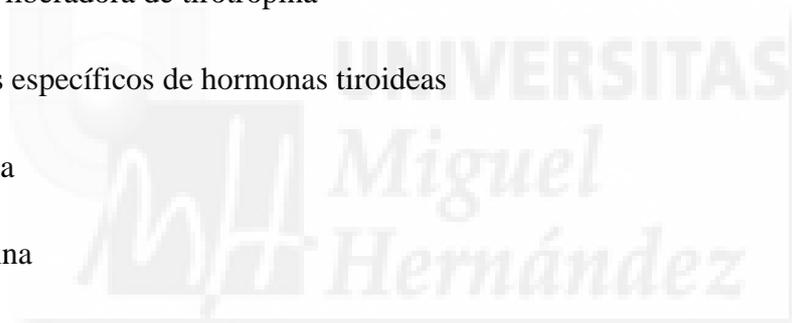
TPO: peroxidasa tiroidea

TRH: hormona liberadora de tiotropina

TRs: receptores específicos de hormonas tiroideas

TSH: tiotropina

TTR: transtiretina





1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

En este apartado se realiza una descripción breve de los puntos más importantes para introducir la repercusión de un déficit de yodo.

1.1. TIROIDES Y HORMONAS TIROIDEAS.

Dado que el estudio se va a realizar en recién nacidos es importante tener en cuenta la evolución fisiológica durante el embarazo.

1.1.1. Embriología y fisiología de la glándula tiroides.

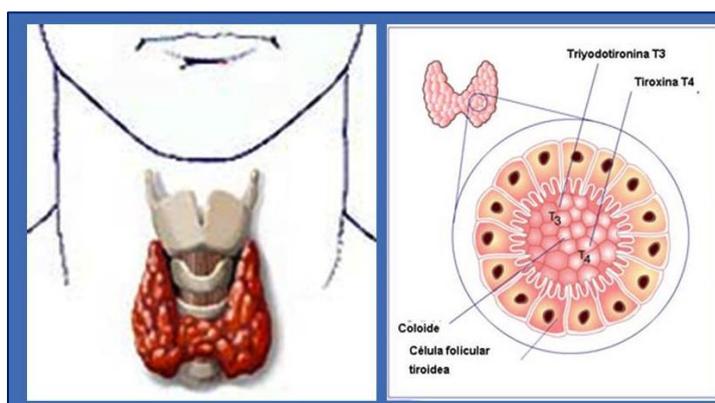


Figura 1. Glándula tiroidea. Folículo tiroideo.

Tiroides, del griego “Thyreos”: escudo y “Eidos”: forma. La glándula tiroides se desarrolla durante el periodo fetal y perinatal y es la glándula que aparece más tempranamente. Los tirocitos son la unidad funcional de la glándula tiroides y forman los folículos tiroideos. Los tirocitos derivan del endodermo en la base de la faringe, formando un abultamiento, ya visible en humanos en el día 16 de gestación (E16). Entre la tercera y la séptima semana de gestación el tiroides desciende por delante del hueso hioides y cartílagos laríngeos hasta su localización definitiva, delante de la tráquea entre el cricoides y la escotadura supraesternal, y se forman los dos lóbulos tiroideos unidos por un istmo. Tras la migración, el tiroides alcanza su localización anatómica definitiva entre los días E40-E50, pesando entonces 1-2 miligramos¹.

La mayoría de las ectopias o agencias tiroideas tienen su origen durante este primer periodo de morfogénesis y muchas de ellas se deben a errores o mutaciones en los factores de transcripción tiroideos o de otros genes implicados en el desarrollo temprano de la glándula².

La diferenciación histológica de los tirocitos y la formación del folículo se acompaña de una aparición progresiva de proteínas tiroideas específicas: la Tiroglobulina (Tg) precursor proteínico de las hormonas tiroideas, la Peroxidasa Tiroidea (TPO), el transportador de sodio/iodo (NIS) y el receptor de TSH (TSH-R), todas ellas necesarias para la síntesis y secreción de T4 y T3 por el tiroides³.

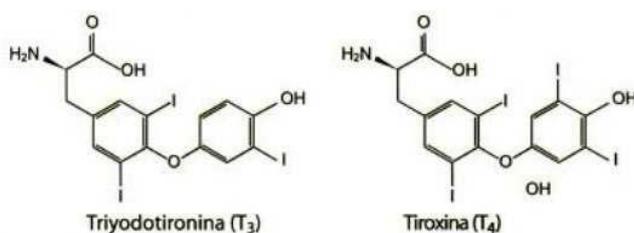


Figura 2. Estructura hormonas tiroideas⁴.

La Tiroglobulina se detecta muy tempranamente, en la quinta semana de gestación, antes de que la glándula alcance su posición final. Sin embargo, la síntesis y secreción tiroidea se cree que es mínima casi hasta la mitad de la gestación (semanas 18-20 del feto

humano), coincidiendo con el pleno desarrollo del sistema vascular porta hipofisario y la regulación por TSH (thyroid-stimulating-hormone, hormona estimulante del tiroides).

La TSH es el principal regulador fisiológico de la actividad del tiroides, pero además existen mecanismos autorreguladores independientes en la glándula tiroides que juegan un papel importante en la adaptación a las fluctuaciones en la disponibilidad de yodo. Uno de estos factores de regulación es el propio Yodo, ya que cuando existe un exceso de éste, se bloquea transitoriamente el proceso de síntesis hormonal (Efecto Wolf- Chairoff)⁵.

1.1.2. Síntesis y transporte de hormonas tiroideas.

La síntesis de hormonas tiroideas tiene lugar en el folículo tiroideo a partir de yodo y los residuos de tirosina de la Tiroglobulina.

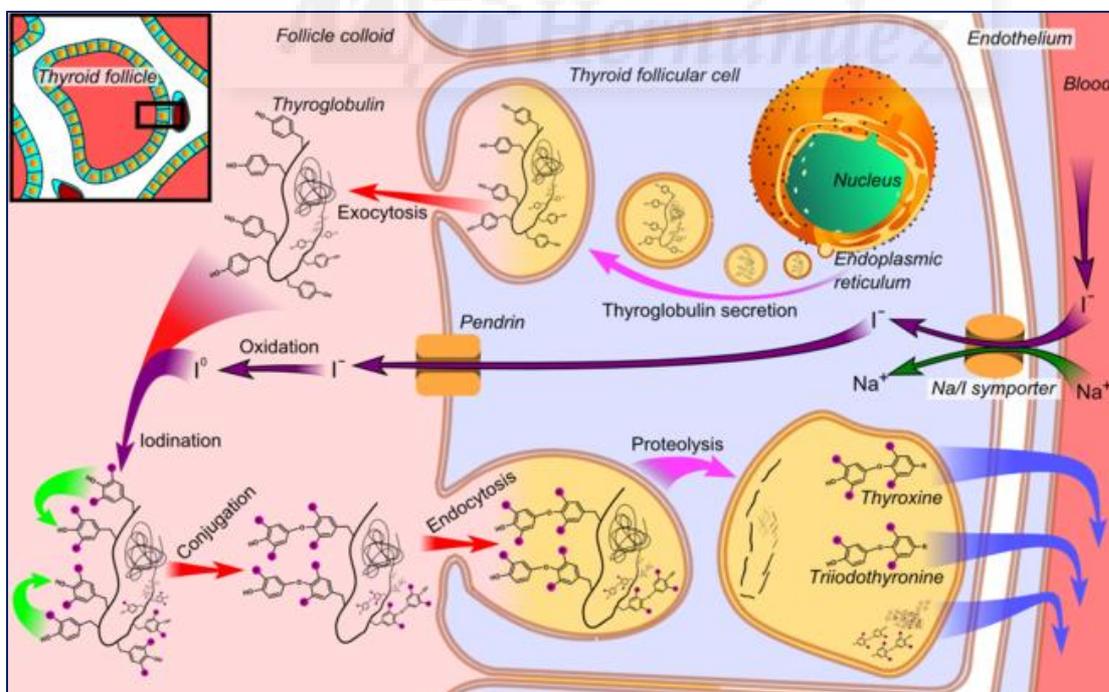


Figura 3. Tirocito. Síntesis de hormonas tiroideas.

El yodo circulante en la sangre en forma de yoduro, proveniente de la dieta, es captado por las células foliculares del tiroides para su oxidación por una reacción de organificación por la peroxidasa tiroidea (TPO) y peróxido de hidrógeno⁶. El yodo oxidado produce la yodación de la Tg por sus residuos de tirosinas, dando lugar a la monoyodotirosina (MIT), que a su vez puede volver a yodarse dando lugar a la diyodotirosina (DIT), ambos precursores de las hormonas tiroideas. La unión de dos moléculas de Tg-DIT dará lugar a la formación de la Tg-T4 y la unión de una molécula de Tg-DIT y una de Tg-MIT dará lugar a la Tg-T3 (Figura 3).

Una vez sintetizadas las hormonas tiroideas, son almacenadas en el coloide folicular hasta que es necesaria su secreción. En ese momento se produce una proteólisis por las proteínas lisosomales (cisteína-proteinasa y endopeptidasa) con la consiguiente liberación de T4, T3, MIT y DIT al torrente sanguíneo⁷.

Las hormonas tiroideas, una vez liberadas al torrente sanguíneo, en su mayor parte circulan unidas a proteínas como la TBG (proteína transportadora de Tiroglobulina), prealbúmina o albúmina. Las funciones de las proteínas séricas de unión consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y regular el suministro de hormonas a determinadas regiones tisulares⁸.

La T4 se une principalmente a la globulina fijadora de tiroxina (TBG), que transporta las dos terceras partes de esta hormona, a la transtiretina (TTR) que transporta aproximadamente un 10% de T4 y en menor medida y con una unión menos específica, a la albúmina. La T3 posee en general, una menor afinidad de unión proteica que la T4, uniéndose principalmente a la TBG y a la TTR.

Sólo el 0,15% de la T4 y 0,3% de la T3 sérica circulan en forma libre (FT4 y FT3), es decir, no unidas a proteínas. Constituirán las formas activas de la hormona por lo que los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo están dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres.

La T4, cuya concentración en sangre es 10 veces superior a T3, es considerada una prohormona ya que el 80% de la T4 se convierte en T3, que es la hormona activa, por acción de las desyodasas⁹.

La acción de la desyodasas, además de la conversión de T4 en la hormona activa T3, tendrá como objetivo transformar ambas en moléculas inactivas, T3 inversa o reversa (rT3) y diyodotironina (T2), evitando así la concentración excesiva de hormonas tiroideas¹⁰. Existen tres tipos de desyodasas (Figura 4):

-La desyodasa tipo 1 (MDI-I), que se localiza principalmente en la glándula tiroides, el hígado y el riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T4.

-La desyodinasa tipo 2 (MDI-II) tiene mayor afinidad por la T4 y se encuentra por lo general en la hipófisis, el encéfalo, la grasa parda y la glándula tiroides y permite regular localmente las concentraciones de T3.

- La desyodinasa tipo 3 (MDI-III) inactiva la T4 y la T3 y es la fuente más importante de rT3 inversa. Se encuentra en placenta, útero y estructuras fetales.

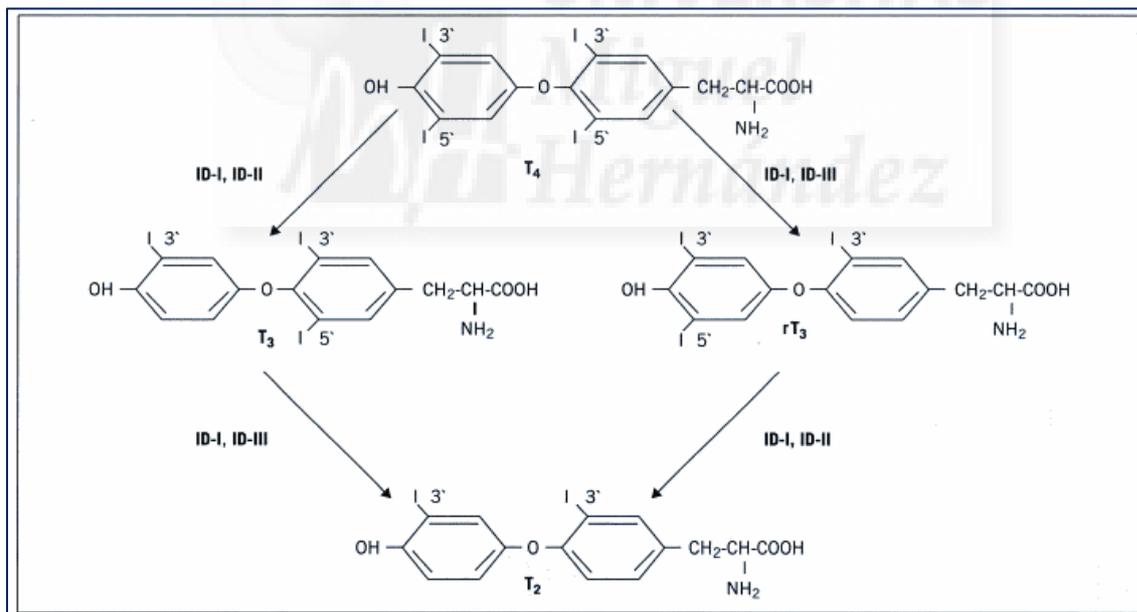


Figura 4. Desyodación de las hormonas tiroideas (ID-I: MDI-I; ID-II: MDI-II; ID-III: MDI-III¹⁰).

1.1.3. Acción de las hormonas tiroideas

Las formas libres de las hormonas tiroideas, FT4 y FT3, atravesarán la membrana celular y se unirán a sus receptores específicos (TRs), existentes en la mayoría de células del organismo, dando lugar a una modificación de la transcripción y transducción de señales¹¹.

Existen dos tipos de receptores, TR α y TR β , que pueden estar expresados como varias isoformas del receptor y que codifican para distintos genes. Aunque tanto FT3 como FT4 se puedan unir a ellos, FT3 tiene una afinidad diez veces mayor que FT4.

Esta unión desencadenará las múltiples acciones de las hormonas tiroideas en el organismo, pudiéndose dividir en dos grandes grupos: acciones sobre el metabolismo y acciones sobre el crecimiento y maduración (Tabla 1).



Tabla 1. Acciones de las hormonas tiroideas en el organismo⁴

Metabolismo	Proteínas	Aumentan la síntesis
	Carbohidratos	Efecto anti insulina: Aumenta gluconeogénesis Aumenta hiperglicemia Aumenta captación de glucosa Aumenta degradación de insulina Efecto Termogénesis
	Lípidos	Aumenta movilización y degradación de lípidos Disminuye colesterol
	Catecolaminas	Aumenta sensibilidad a catecolaminas
Crecimiento y desarrollo	Hormona del crecimiento	Maduración del SNC Crecimiento y desarrollo
	Calcitonina	
	Corazón	Aumenta frecuencia cardíaca Aumenta contractilidad cardíaca

1.1.4. Función tiroidea fetal

La función de la glándula tiroidea no se detecta hasta la 4ª semana gestacional, con la síntesis de Tiroglobulina en la 5ª semana¹², seguida de la captura de yodo a la 12ª semana y la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas hacia la 18ª semana¹³.

A pesar de ello, durante el primer trimestre y gran parte del segundo, el feto es incapaz de producir concentraciones suficientes de hormonas tiroideas, debido a la todavía inmadurez

de su función tiroidea. El aporte de las mismas será de origen casi exclusivamente materno, que vía transplacentaria dotará al feto de las concentraciones necesarias para su desarrollo, especialmente del sistema nervioso¹⁴.

No será hasta el final del segundo trimestre, cuando aumente la concentración de T4 de origen fetal, fruto de un aumento de la TBG y a una mayor respuesta al estímulo del tiroides por la TSH.

De esta forma la concentración del suero fetal de T4 se eleva desde 2 µg/dl hacia la semana 12ª, hasta 10 µg/dl hacia el final del embarazo, al igual que la concentración de FT4 de 0,1 ng/dl hacia la semana 12ª, a 2,0 ng/dl al final del embarazo, siendo inferiores a las concentraciones de T4 maternas¹⁵.

La concentración en suero fetal de T3 se eleva de forma más discreta que la T4, siendo inferiores también a las concentraciones de T3 maternas¹⁵.

La enzima MDI-III presente en la placenta, útero y estructuras fetales, convierte a las formas activas T4 y T3 en las formas inactivas rT3 y T2 respectivamente, previniendo la concentración excesiva de hormonas tiroideas de origen materno en el feto¹⁶. De esta forma se irá regulando las concentraciones adecuadas según el desarrollo tisular y funcional tiroideo fetal, observándose una mayor concentración de rT3 en suero fetal que en suero materno¹⁷.

La MDI-II, localizada en cerebro, pituitaria, placenta, músculo esquelético, corazón, tiroides y en el tejido adiposo, también contribuye a ello aunque en menor medida, aumentando su concentración y actividad después de la mitad de la gestación¹⁸.

Por el contrario la MDI-I, de localización principalmente hepática, renal y tiroidea, se encuentra a bajas concentraciones durante el periodo perinatal, aumentando sus concentraciones y ejerciendo su acción en el periodo adulto¹⁹.

La sulfatación es otra forma de inactivación de las hormonas tiroideas durante el periodo fetal. Las enzimas sulfotransferasas inactivan la T4 y la T3 sulfatando el grupo hidroxilo fenólico de su estructura, convirtiéndolas en sus formas sulfatadas T4S y T3S respectivamente, siendo los principales metabolitos de la hormona tiroidea que circulan en el feto²⁰.

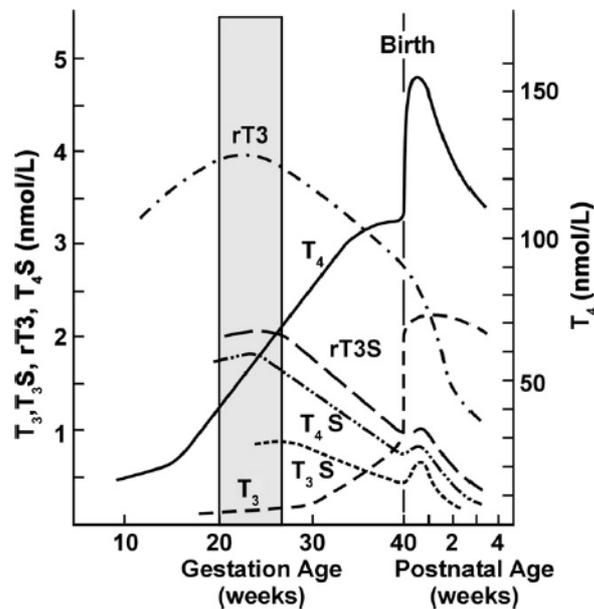


Figura 5. Maduración de las concentraciones en suero de las hormonas tiroideas y sus metabolitos en el feto y recién nacido (rT_3S : forma sulfatada de triyodotironina reversa²¹).

1.1.5. Eje Hipotálamo-Hipofisario-Tiroideo.

La regulación hipotalámica-tiroidea se va desarrollando simultáneamente a la síntesis de hormonas tiroideas hasta el final de la gestación. Desde la semana 6^a a 8^a, las neuronas hipotalámicas contienen ya la TRH y el sistema vascular y la hipófisis portal también comienzan a desarrollarse.

Las isoformas $TR\alpha 1$ y $TR\beta 1$ del receptor de hormonas tiroideas son detectadas en el cerebro fetal en la 8^a a 10^a semana, aumentando su concentración desde la 16^a semana²². Los receptores localizados en el hígado, corazón y pulmón se pueden detectar desde la 13^a semana²³.

La liberación de TSH se da desde la 12^a semana²⁴. La placenta y el páncreas fetal producen TRH, que explican en gran parte las altas concentraciones de TSH presentes en

suero fetal²⁵. La TRH hipotalámica comienza a incrementarse en el segundo trimestre, al igual que la TRH pituitaria y la concentración de TSH en suero fetal, que va gradualmente ascendiendo desde la 12ª semana gestacional hasta el final de la gestación (Figura 6).

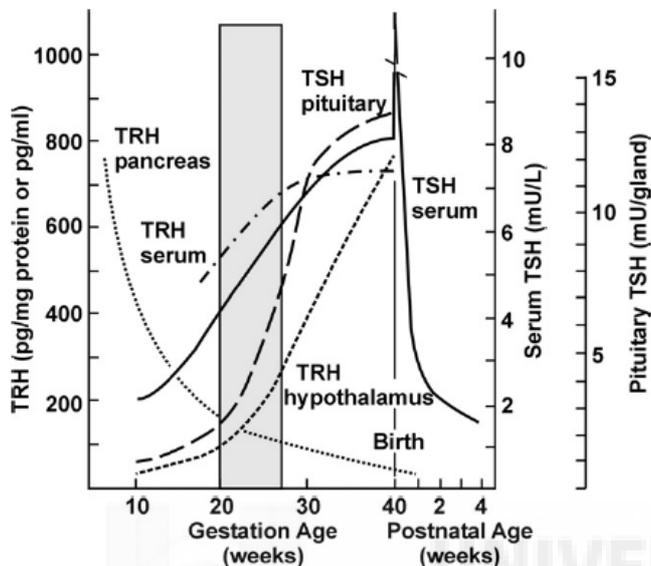


Figura 6. Concentraciones de TRH pancreática, pituitaria e hipotalámica y su relación con la concentración de TSH en suero en el feto y el recién nacido humano, en la maduración del sistema hipotálamo-tiroides²¹.

La glándula del tiroides acelera su crecimiento en el tercer trimestre, aumentando unas 8-10 veces de tamaño durante las semanas 30ª-42ª, aumentando también su contenido en yodo, tiroglobulina y yodotironina²⁶.

Las relaciones de retroalimentación por feedback negativas aparecen entre la semana 20ª y 24ª pero no serán completamente maduras hasta el primer o segundo mes de vida postnatal²⁷.

Los receptores para TSH se encuentran situados en la superficie basolateral de las células foliculares del tiroides. Su activación provoca la absorción de Tg de la luz folicular, donde sufre una proteólisis en el interior de la célula, liberando posteriormente hormonas tiroideas al torrente sanguíneo²⁸.

La TSH a su vez es controlada por la TRH, hormona hipotalámica, completando el eje. Este control toma la forma de una retroalimentación negativa: cuando la secreción de tiroides (T4 y T3) disminuye, se estimula compensatoriamente la secreción de TSH; y viceversa, cuando la secreción de T4 y T3 aumenta, la secreción de TSH disminuye²⁹.

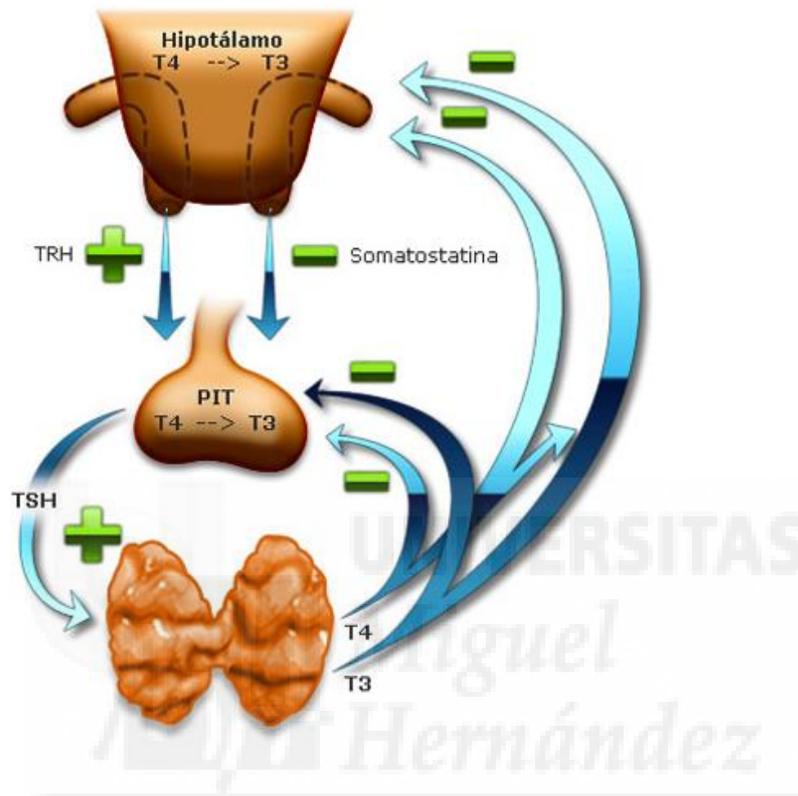


Figura 7. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

1.1.6. Función tiroidea neonatal

La transición exitosa hacia la vida extrauterina requiere que el feto haya experimentado un proceso de maduración neuroendocrino para coordinar las acciones hormonales de la corteza suprarrenal, médula suprarrenal y tiroides, que le permita la transición a la respiración aérea, adaptación cardiovascular, termogénesis, homeostasis de la glucosa y maduración del intestino entre otras funciones³⁰.

En los 30 a 60 minutos posteriores al nacimiento, la concentración de TSH en suero de los recién nacidos a término (≥ 37 semanas), asciende repentinamente pudiendo llegar hasta 60-80 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Se sugiere que puede ser debido al cambio a un medio más frío y/o al corte del cordón umbilical³¹.

Posteriormente la concentración de TSH disminuye rápidamente, descendiendo a concentraciones inferiores de 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$ en menos de una semana (figura 6).

Después de las primeras cuatro semanas, el intervalo de referencia de TSH es 0,5-6,0 $\mu\text{U}/\text{ml}$ superior a las concentraciones de los adultos, alcanzándose concentraciones similares a éstos a los dos años de edad.

El aumento en la primera hora de vida de la concentración de TSH, estimula la secreción tiroidea de T4, observándose un pico a las 24 a 36 horas de vida aproximadamente de 10-22 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Las concentraciones de T3 también se elevan al mismo tiempo a un máximo de 250 ng/dl , fruto de la secreción tiroidea y conversión de T4 en T3 en los tejidos periféricos²⁷.

Al igual que las concentraciones de TSH, las concentraciones de T3 y T4 irán descendiendo gradualmente estabilizándose en concentraciones ligeramente más altas que las que se encuentran en los adultos, entre 7 a 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ las concentraciones de T4 en suero y entre 0,8 a 2,0 ng/dl las concentraciones de FT4 en suero.

1.2. YODO E HIPOTIROIDISMO

Toda la evolución en la formación de las hormonas tiroideas está íntimamente relacionada con la buena disponibilidad de yodo. Así:

1.2.1 Yodo como elemento esencial

El yodo es un elemento esencial para un desarrollo normal, tanto en los animales como en el hombre. Esta importancia se debe a que se trata de un micronutriente necesario para la síntesis de hormonas tiroideas³².

Un individuo adulto posee en su cuerpo un total de 15-20 mg de yodo, la mayor parte del cual se encuentra en la glándula tiroides. Para mantener unos niveles de yodo adecuados, es necesaria una ingesta diaria mínima de 100 µg en la primera infancia, 120 µg hasta la pubertad, 150 µg en la edad adulta y no menos de 250 µg durante el embarazo y la lactancia^{33,34}.

El yodo proviene de los alimentos y del agua de bebida y su abundancia varía mucho según la procedencia geográfica de estos. La mayor parte de yodo se encuentra en el agua de los océanos, donde puede alcanzar una concentración de 50 µg/l. La evaporación del agua del mar transporta el yodo a la atmósfera, que posteriormente retornará a la tierra con la lluvia. De todas maneras, la superficie de la tierra es pobre en yodo (y por lo tanto los alimentos y el agua), especialmente en las zonas montañosas alejadas del mar. Es por ello que las necesidades nutricionales mínimas no están garantizadas con la dieta y es preciso consumir alimentos enriquecidos en yodo durante toda la vida. Solamente los productos de origen marino, como el pescado, las algas o los mariscos, aportan a la dieta cantidades significativas de yodo³⁵.

Los alimentos ricos en yodo se describen en la Tabla 2:

Tabla 2. Listado de alimentos para una dieta rica en Yodo^{36,37}.

ALIMENTOS RICOS EN YODO	
Grupo de alimentos	Alimento
Verduras y hortalizas	Ajo, remolacha, acelgas, judías verdes, champiñón, cebolla.
Legumbres	Habas secas, soja en grano.
Frutas	Moras, piña.
Frutos secos	Nueces.
Lácteos y derivados	Leche.
Pescados, mariscos y crustáceos	Arenque, gambas, langostinos, bacalao, mero, mejillones, salmón, lenguado.
Huevos	Huevo entero

Existen cuatro factores que participan en la transformación de yodo mineral a yodo orgánico. Estos son: el yoduro, la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea y un sistema generador de agua oxigenada.

1.2.2 Yodo y hormonas tiroideas

Como se ha señalado, el yodo es indispensable para la síntesis de las dos hormonas yodadas de la glándula tiroidea, la Tetrayodotironina o Tiroxina (T4) y la Triyodotironina (T3), que contienen 4 y 3 átomos de yodo, respectivamente. Estas hormonas yodadas son

indispensables a lo largo de la vida. Sus acciones son muy amplias y regulan el desarrollo de muchos sistemas fisiológicos y numerosos procesos metabólicos.

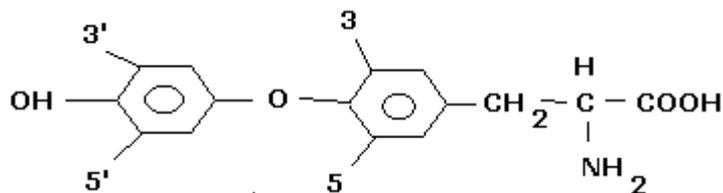


Figura 8. La yodación de los anillos fenólicos de la tironina da lugar a las diferentes hormonas tiroideas: a) 3', 5', 3, 5; tetraiodada (T4), Tiroxina; b) 3,3',5; triiodotironina (T3); y c) 3,3',5'; triiodotironina reversa T3 (rT3) inactiva.

Cuando la cantidad de yodo ingerida en la dieta disminuye, existen potentes mecanismos adaptativos del tiroides para paliar dicha deficiencia. Algunos de estos mecanismos ya son activos (aunque no completamente) durante el periodo fetal³⁸. Consisten en el aumento de la captación de yodo y del flujo sanguíneo de la glándula, así como de su peso y tamaño, lo que da lugar al bocio. La tiroglobulina se especializa produciendo más T3, respecto a T4, es decir, hay una «síntesis preferente» de T3 por el tiroides y también una secreción preferente de T3, respecto a T4, aumentando la cantidad de T3 sintetizada y liberada por el tiroides. Todo ello mantiene la T3 plasmática en niveles normales y la TSH no aumenta. Sin embargo, esto se produce a costa de la T4, que disminuye, apareciendo una situación de hipotiroxinemia. Por tanto en la deficiencia de iodo, la T3 plasmática es normal, o incluso aumentada, y la TSH es normal mientras que la T4 en plasma disminuye, tanto más cuanto mayor sea el grado de deficiencia²⁶.

El término de “trastornos por deficiencia en yodo” (TDY), propuesto por Hetzel en 1983, se ha adoptado en referencia a todos los efectos de la deficiencia en yodo sobre el crecimiento y el desarrollo, en seres humanos y en animales, que pueden ser prevenidos mediante la corrección de este déficit³⁹.

El espectro de las disfunciones tiroideas se refleja en siguiente tabla:

Tabla 3. Espectro de las disfunciones tiroideas en el feto y recién nacido.

Feto	Neonato
Abortos	Bocio neonatal
Fetos muertos	Hipotiroidismo neonatal
Anomalías congénitas	
Aumento de la mortalidad perinatal	Infancia y adolescencia
Aumento de la mortalidad infantil	
Cretinismo neurológico: déficit mental	Bocio
Sordera y sordomudez	Hipotiroidismo juvenil
Diplejía espástica	Alteración del desarrollo intelectual
Estrabismo	Retraso en el desarrollo físico
Cretinismo <u>mixedematoso</u> : enanismo	
Déficit mental	Adulto
Hipotiroidismo	Bocio con sus complicaciones
Aspecto <u>mixedematoso</u>	Hipotiroidismo
Defectos psicomotores y debilidad mental	Alteración de la función intelectual
	Hipertiroidismo inducido por yodo

1.2.3. Hipotiroidismo Congénito, importancia

Se define al hipotiroidismo congénito (HC) como la deficiencia de hormonas tiroideas presente al nacer⁴⁰, debido a:

-una producción deficiente, ya sea a nivel hipotálamo-hipofisario (hipotiroidismo central), o a nivel tiroideo (hipotiroidismo primario)

-o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, o alteración de su transporte (hipotiroidismo periférico).

La causa más frecuente de HC permanente corresponde a las disgenesias tiroideas (ectopia, agenesia hipoplasia) que representan el 80-90% de los casos⁴¹. Dichas disgenesias son habitualmente esporádicas, pero se está descubriendo que algunos casos tienen una causa genética, por mutaciones de genes que codifican factores de transcripción tiroideos^{42,43}.

El 10-20% restante de los HC primarios permanentes corresponden a dishormonogensis, que es un grupo heterogéneo de errores congénitos que resultan del bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, y que siempre tienen una causa genética⁴⁴⁻⁴⁶.

Las manifestaciones clínicas son a menudo sutiles o no están presentes en el nacimiento⁴⁷. Esto es debido a que durante la gestación gran parte de las hormonas tiroideas utilizadas por el metabolismo tiroideo fetal son de origen materno.

En la primera mitad de la gestación son de procedencia exclusivamente materna a través de su transferencia placentaria, mientras que en la segunda mitad, su procedencia es mixta, materna y fetal⁴⁸. Si el feto padece hipotiroidismo las hormonas tiroideas maternas siguen protegiendo el desarrollo cerebral de la mayoría de los fetos hasta el nacimiento, momento este, en que desaparece la protección materna.

A pesar de ello en los primeros meses de vida la ausencia de sintomatología clínica en la mayoría de los niños hipotiroideos impide su sospecha⁴⁹. Los signos más comunes del HC son: facies mixedematosa, fontanelas grandes, piel fría, macroglosia, abdomen distendido con hernia umbilical, e hipotonía. Mientras que los síntomas más comunes incluyen: disminución de la actividad y aumento del sueño, dificultad para alimentarse, dificultad para respirar, estreñimiento, ictericia prolongada y retraso mental⁵⁰.

Tabla 4. Síntomas de hipotiroidismo

<p>Esqueleto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facies típica por inmadurez • Retraso en el cierre de las fontanelas • Disminución en el crecimiento de los huesos largos • Retardo en la edad ósea y dental • Disgenesia epifisaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Pelo seco. Uñas quebradizas • Mixedema generalizado
<p>Músculo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotermia • Hipotonía • Aumento en la fase de contracción/decontracción • Pseudo hipertrofia muscular 	<p>Gastrointestinal-hepático</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estreñimiento • Colesterol total y HDL elevados
<p>Piel y faneras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piel fría, pálida, amarillenta, seca y gruesa 	<p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Anemia • Hipotensión • Disminución de la función renal <p>Sistema nervioso central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Letargo • Hiporreflexia • Retardo en las pautas madurativas

El HC es la endocrinopatía más frecuente en la infancia. Su incidencia mundial es de entre 1:3000-1:4000 recién nacidos vivos⁵¹. Sin embargo los datos son muy diferentes en los diferentes países: 1:5495 en Austria, 1:4289 en Francia⁵², 1:3047 en Italia⁵³, 1:3044 en Estados Unidos⁵⁴, 1:1000 Pakistan, 1:2000 Bangladesh⁵⁵, 1:2334 en España⁵⁶, etc.

Las diferencias entre países se deben a los diferentes factores de riesgos existentes. Uno de los más importantes es la yodo insuficiencia, definida por la WHO como el consumo insuficiente de yodo en la alimentación y reflejado en una concentración de yodo en orina <100 µg/ml⁵⁷ (WHO, 2007). La yodo insuficiencia es un problema mundial, dos tercios de la población mundial vive en áreas de yodo insuficiencia (Figura 9)⁵⁸. La WHO ha tratado de reducir el problema implementando medidas de salud pública en los diferentes países mediante el consumo de alimentos yodados⁵⁹.

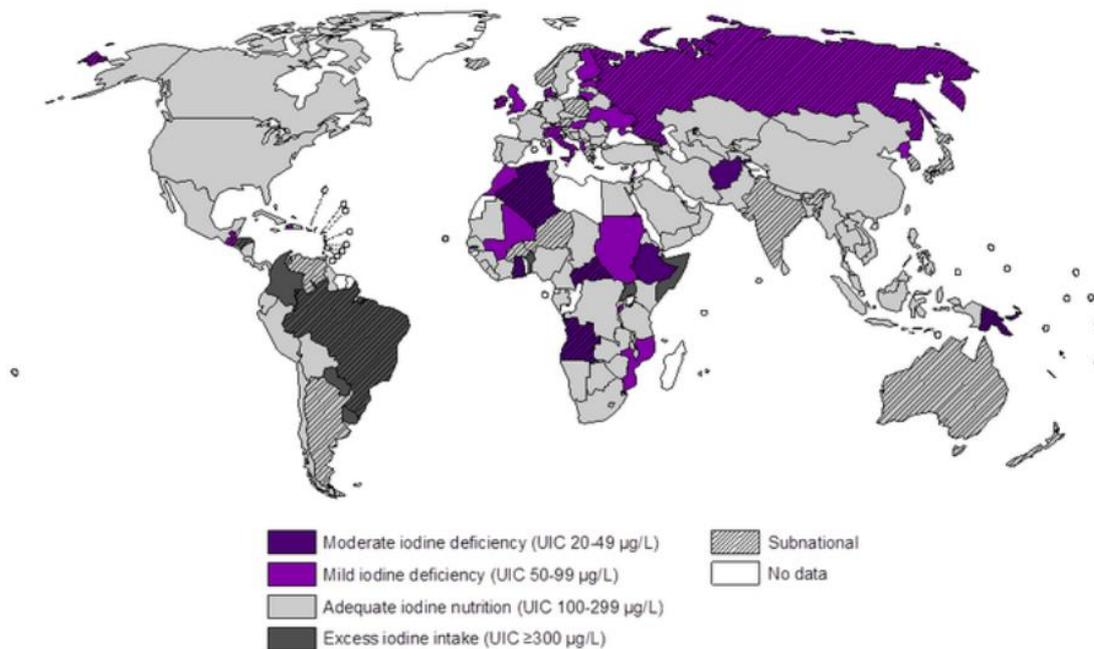


Figura 9. Estado mundial del consumo de yodo⁵⁸.

El aporte de yodo es muy importante en los recién nacidos, especialmente en los RNP⁶⁰, ya que la yodo insuficiencia está correlacionada con numerosas patologías tiroideas y también con una mayor prevalencia de HC⁵¹.

Otros factores de riesgos descritos son: prematuridad del recién nacido⁴⁷, raza⁶¹, sexo femenino⁶², parto gemelar o múltiple⁶³, edad de la madre >39 años⁶³, factores genéticos^{43,44}.

1.2.4. Programas de cribado neonatal

El cribado neonatal de enfermedades es un programa de salud pública destinado a la identificación presintomática de determinados estados genéticos o metabólicos que dan lugar a la aparición de una enfermedad, mediante el uso de pruebas que puedan ser aplicadas a toda la población de recién nacidos.

El HC reúne todas las características clásicas para incluirse en los programas de cribado neonatal, propuestas por el Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SIEM)⁶⁴:

- a) La enfermedad cursa con morbilidad mental o física severa y/o mortalidad si no se diagnostica en el periodo neonatal (el HC cursa con retraso mental si no se trata)
- b) La búsqueda clínica mediante un simple examen físico no es efectiva y no identifica la enfermedad en este periodo. En los primeros meses de vida la ausencia de sintomatología clínica del HC en la mayoría de los niños hipotiroideos impide su sospecha⁴⁷.
- c) Existe un tratamiento efectivo disponible: tiroxina⁴⁰.
- d) El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico⁶⁵.
- e) La enfermedad tiene una incidencia relativamente elevada: > 1 por 10.000-15.000 recién nacidos. El HC tiene una incidencia mundial de 1:3000- 1:4000 recién nacidos vivos⁵¹.
- f) Existe un test analítico de cribado, rápido, sencillo, fiable y de bajo coste: la determinación de TSH⁶⁶.

El Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la Comunitat Valenciana define como positivo el cribado de HC cuando⁶⁷:

- a) La TSH en sangre desecada en papel es > 10 μ U/ml, la TSH en suero > 10 μ U/ml y la T4 libre < 0,8 ng/dl
- b) En los casos dudosos en los que la TSH esté entre 7,5-10 μ U/ml se solicita una nueva muestra de sangre desecada en papel para repetir la determinación de TSH. Si es \geq 7,5 μ U/ml y se confirma que la TSH en suero > 10 μ U/ml y la T4 libre < 0,8 ng/dl, el resultado se considera positivo.

1.2.5. Yodo y gestación

Un aporte adecuado de yodo es imprescindible durante la gestación, ya que las acciones de las hormonas tiroideas tienen un papel determinante en la maduración cerebral durante la etapa fetal y en la primera infancia⁶⁸.

En mamíferos las hormonas tiroideas regulan el crecimiento y la maduración de muchos órganos y tejidos durante la vida fetal y neonatal, así como la maduración de ciertos órganos específicos, como la cóclea, o de regiones específicas de la retina. Sus acciones sobre el cerebro en desarrollo son importantísimas ya que si la deficiencia de hormonas tiroideas, y específicamente de tiroxina, ocurre muy tempranamente en la gestación, el daño cerebral puede ser irreversible⁶⁹.

Durante la gestación, la tiroxina materna es transferida al feto a través de la placenta y tiene un papel neuroprotector⁷⁰. La T4 libre en los fluidos fetales aumenta en paralelo a la tiroxina materna, y es por ello que la normalización de la tiroxinemia materna juega un papel fundamental en la protección del cerebro del feto. La T3 del cerebro fetal se produce exclusivamente a partir de T4, por la yodotironina-desyodasa D2 y alcanza valores cercanos a los adultos ya en la mitad de la gestación⁷¹.

En los casos de hipotiroidismo congénito, el paso transplacentario de las hormonas tiroideas maternas protege al feto durante el embarazo, motivo por el que la mayoría tiene un aspecto normal en el periodo neonatal. El daño cerebral puede producirse en las primeras semanas de vida y ser irreversible antes de que haya evidencias de la enfermedad⁷².

El incremento de las necesidades de yodo en la mujer embarazada y lactante hasta 250–300 µg/día se explica fundamentalmente por el aumento del gasto de yodo que se realiza en esos periodos⁷³. La mujer suministra al feto por vía transplacentaria el yodo y la T4 que necesita para cubrir sus necesidades y, al mismo tiempo, parece que existe un aumento del aclaramiento del yodo por orina y un aumento de hasta un 50% de las necesidades maternas de T4. Todo esto representa un consumo extra de 50–100 µg de yodo al día, lo que justifica la

recomendación de la OMS, la UNICEF y el ICCIDD, de incrementar la ingesta de yodo durante todo el embarazo y lactancia^{57,58,60,74}.

1.3. INDICADORES DE DEFICIENCIA NUTRICIONAL DE YODO

Según la OMS: “Un indicador se usa como ayuda para describir una situación existente, y puede servir también para seguir la pista a los cambios que ocurren en dicha situación a lo largo del tiempo. Los indicadores habitualmente son cuantitativos, aunque también pueden ser cualitativos”.

Los tres indicadores fundamentales que definen la deficiencia de yodo según la OMS y el ICCIDD^{57,60}, son:

1.3.1. La yoduria en la población escolar

La yoduria sigue siendo en principal indicador tanto del déficit previo, como del impacto de las acciones realizadas para corregirlo. La mayor parte del yodo ingerido o, mejor dicho, del yodo absorbido por el organismo, aparece en orina y la medición de su excreción informa de la ingesta de yodo en las horas previas.

Se aconseja que la orina analizada sea la de la mañana y en ayunas para evitar las variaciones dependientes de la ingesta variable de yodo con el desayuno. Relacionar la yoduria con la creatinina no es necesario y se pueden conservar las muestras durante meses sin refrigeración, procurando evitar la evaporación. También se pueden conservar congeladas.

Una concentración de yodo en orina entre 100 y 199 $\mu\text{g/l}$ supone una ingesta de alrededor de 150 μg al día, que es la situación óptima. Yodurias entre 50 y 99 $\mu\text{g/l}$ indican deficiencia leve, entre 20 y 49 $\mu\text{g/l}$, moderada, y grave, si es inferior a 20 $\mu\text{g/l}$.

1.3.2. La prevalencia de bocio

El aumento de tamaño del tiroides se puede valorar por palpación y por ecografía. Es necesaria una correcta técnica para reconocer un bocio no visible y unas tablas de volumen tiroideo normalizadas y relacionadas con la edad, sexo y/o superficie corporal para una correcta valoración de la ecografía.

Una prevalencia de bocio inferior al 4,9 % indica que no hay deficiencia de yodo, entre 5,0 y 19 % deficiencia leve, moderada entre 20,0 y 29,9% y grave si es superior al 30 %.

1.3.3. La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal (TSH > 5 mU/l) hallada en las pruebas de cribado del hipotiroidismo congénito

La prevalencia de hipertirotropinemia neonatal es un indicador válido de deficiencia de yodo en la población general siempre y cuando no se utilicen antisépticos yodados en el período perinatal.

Los antisépticos yodados producen una sobrecarga yodada al recién nacido con bloqueo transitorio del tiroides por el efecto Wolf-Chaikoff y elevación secundaria de la TSH, tanto más intenso cuanto mayor sea el déficit de yodo materno previo. Por lo tanto, la prevalencia de TSH neonatal elevada sólo es un indicador insesgado de déficit poblacional de yodo en aquellas circunstancias en las que se ha descartado la sobrecarga perinatal de yodo.

En poblaciones con una ingesta de yodo suficiente, la proporción de neonatos con valores de TSH>5 mU/l debe ser inferior al 3%. Una frecuencia del 3-19% indica deficiencia leve, entre el 20-39,9% moderada, y por encima del 40% severa.

En resumen, se estima que una población tiene riesgo de trastornos por déficit de yodo cuando:

- Más del 5% de sus escolares presenta bocio

- La mediana de yodurias es menor de 100 µg/l
- Más del 3% de los recién nacidos tiene unos valores de tirotrópina (TSH) \geq 5 mUI/l.

1.4. PREVENCIÓN DEL DÉFICIT DE YODO

La deficiencia de yodo y sus alteraciones son fácilmente prevenibles. Por un lado, utilizando sal yodada en la cocina y la mesa en lugar de la sal común y, por otro, asegurarse de que todas las mujeres embarazadas (si es posible, ya antes del embarazo) reciban una cantidad adecuada de yodo⁷⁵.

Desde hace muchos años, organismos como la OMS, el ICCDD y la UNICEF Internacional abogan por la denominada “yodación universal”. La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) apoya totalmente esta visión para lograr una efectiva erradicación de los TDY⁷⁶. Esto supondría que el yodo no sólo se añadiría a casi toda la sal de consumo, sino que se incorporaría a la cadena de la industria alimentaria, incluida la alimentación para animales⁷⁷.

Mientras, es imprescindible que existan en España programas institucionales que:

- a) garanticen la disponibilidad de sal adecuadamente yodada para toda la población y que se realicen campañas para promover su consumo
- b) incluyan el uso obligatorio, tal como se hace ya en algunas CC.AA., de sal con yodo en los comedores escolares
- c) aseguren que las mujeres embarazadas tengan un adecuado aporte de yodo; se recomienda explícitamente la prescripción de yoduro potásico antes de la gestación (si es posible), durante la misma y en el periodo de lactancia
- d) se monitoricen y evalúen periódicamente estos programas mediante la realización de análisis de la calidad de la sal yodada, y una vigilancia epidemiológica mediante

estudios centinela que midan la yoduria y el consumo de sal yodada entre poblaciones o zonas de mayor riesgo

1.5. SITUACIÓN NUTRICIONAL DE YODO EN ESPAÑA

España se ha considerado tradicionalmente un país deficitario en yodo. En 1983 se publicó el Real Decreto 1424/1983 (BOE núm 130/193), que aprobó la reglamentación para la circulación y venta de sal yodada (esto se produjo 60 años después de que se realizase en EEUU y Suiza). Se implementó con la condición de consumo voluntario, por lo cual obliga a plantear campañas periódicas de Salud Pública para fomentar su consumo.

A pesar de ello, revisiones recientes revelan una mejoría de esta situación⁷⁸:

- Los informes más recientes de la OMS⁷⁹ y de la UNICEF⁸⁰, consideran que la población de España tiene una adecuada nutrición de yodo.
- En los últimos estudios realizados en Asturias, Valencia, Alicante, Cataluña, País Vasco, Galicia, Málaga, Cádiz, Almería y el proyecto Tirobus⁸¹ (que implicaba a población de las ciudades de Madrid, Málaga, Barcelona y A Coruña), se observa, en todos ellos, que las medianas de yoduria son superiores a 100 µg/l.

Este es un cambio muy relevante, ya que la OMS considera una nutrición óptima de yodo cuando una población tiene la mediana de yoduria entre 100 y 199 µg/l. Indudablemente, el aumento de la población que consume sal yodada ha sido el determinante más importante que ha influido en este cambio. Sin embargo, recientemente, un estudio realizado por miembros del grupo de trabajo sobre los TDY de la SEEN⁸², en el que se analizó el contenido de yodo en más de 300 envases de leche, pone de manifiesto que ésta puede haber contribuido a esta nueva situación, al detectarse una concentración media de yodo próxima a los 250 µg/l. Este hallazgo responde probablemente a algunas prácticas en la actividad ganadera, pero también a que la legislación europea permite suplementar con yodo los piensos destinados a la alimentación animal.

En cuanto a estudios de hipertirotropinemia neonatal, los datos recogidos en 2005 por la Comisión de Errores Metabólicos de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular⁸³, indican, según las clasificaciones internacionales, que en las regiones españolas estudiadas existe deficiencia de yodo grado leve ($TSH \geq 5$ mU/l) en recién nacidos (entre el 3 y el 19,9%), lo que traduce una evidente carencia de yodo en las madres durante la gestación y confirma la validez de este indicador para controlar la eficacia de los programas de yodoprofilaxis, siempre que la toma de la muestra se realice en las condiciones referidas, para poder eliminar las interferencias de la elevación de TSH tras el nacimiento.

Con todo, los buenos resultados y la etiqueta que la OMS y la UNICEF Internacional han dispensado para España, responden a años de trabajo y no se puede evitar que se genere una visión optimista de la situación. Sin embargo, el estado actual debe contemplarse con precaución y sin caer en el triunfalismo, especialmente por dos motivos:

- a) La mayoría de los estudios realizados entre la población gestante muestran que una gran parte de estas mujeres tiene una insuficiente nutrición de yodo.
- b) Actualmente, el consumo de sal yodada es voluntario en España y si no se prevén programas que periódicamente promuevan su consumo, existe un evidente riesgo de que se pueda retroceder.

Es necesario asumir que el déficit de yodo sigue siendo, en el año 2012, un serio problema de salud pública a nivel nacional y mundial, y su erradicación es una prioridad por las consecuencias que tiene sobre el desarrollo cerebral de los niños que nacen y viven en zonas deficitarias en yodo.

1.6 RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTACIÓN DE YODO

A nivel estatal ha sido publicado en 2014 por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)⁸⁴ la “Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio” con nuevas recomendaciones sobre suplementación de yodo para las mujeres embarazadas y madres lactantes. Estas son:

- Se sugiere no administrar de manera sistemática suplementos diarios de yodo a las mujeres que planifican un embarazo.
- Se sugiere la realización de cribado de la función tiroidea en la primera visita en gestantes con factores de riesgo de disfunción tiroidea: mujeres mayores de 30 años, mujeres con historia familiar de enfermedad tiroidea, mujeres con antecedentes personales de enfermedad tiroidea, mujeres con DM tipo 1 u otros trastornos autoinmunes, mujeres con antecedentes de abortos de repetición, de irradiación de cabeza o cuello, en tratamiento sustitutivo con levotiroxina o que viven en zonas que presumiblemente son deficientes en yodo.
- Se sugiere la suplementación farmacológica durante la gestación con yoduro potásico a dosis de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ en aquellas mujeres que no alcanzan las cantidades diarias recomendadas de ingesta de yodo con su dieta (3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 g de sal yodada).
- Dado que el consumo de sal yodada en el ámbito estatal está solamente en torno al 50% de la población adulta, en este momento resulta prioritario que las autoridades sanitarias tomen medidas de salud pública dirigidas a extender el consumo de sal yodada a toda la población, con especial atención a las mujeres en edad fértil, para que, junto con otros alimentos aportadores en yodo como la leche y los derivados lácteos, consigan un estado nutricional de yodo adecuado. Sólo así se garantiza que todas las mujeres, tanto las que programen el embarazo como las que no, dispongan de un buen depósito intratiroideo en caso de embarazo, y tengan una ingesta adecuada del micronutriente durante la gestación y la lactancia materna.
- La suplementación universal con comprimidos de yoduro potásico durante la gestación y la lactancia materna en estos momentos no está justificada en España, ya que con el contenido de yodo en la sal yodada y en la leche y derivados lácteos es posible cubrir las necesidades en la gestación y lactancia, evitando asimismo los posibles riesgos del exceso. La suplementación farmacológica durante el embarazo y la lactancia debería realizarse si hay evidencia de yododeficiencia en la población o, cuando no sea así, quedar restringida exclusivamente para las mujeres en riesgo de realizar ingestas insuficientes de yodo o

desarrollar disfunción tiroidea en estas etapas. Es decir, a las mujeres que no toman ni van a tomar leche ni derivados lácteos y mujeres que no consumen ni van a consumir sal yodada.

– Por ello, es fundamental incorporar de forma sistemática y oportunista en las consultas de atención primaria y de salud reproductiva preguntas, a modo de cribado, sobre los hábitos alimentarios en relación con el consumo de leche y sal yodada. En gestantes, 3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 gr de sal yodada cubren alrededor del 100% de las RDA de yodo y en madres lactantes el 90%. A ello hay que añadir otras fuentes de yodo que proporcionan el resto de alimentos de la dieta como el pescado.

– Incorporar estrategias de promoción de una alimentación saludable y variada y el consumo moderado de sal yodada en los programas de salud reproductiva: consulta preconcepcional, embarazo y promoción de la lactancia materna. Se trata de que los servicios de salud fomenten una alimentación equilibrada en la que además se promueva la ingesta de las variedades de alimentos ricos en yodo y se sustituya la sal sin fortificar por la yodada.

– Establecer una vigilancia epidemiológica poblacional sobre la evolución del uso de sal yodada y sobre los niveles de yodo en los productos lácteos, con la finalidad de identificar posibles cambios. Algunas de las actuaciones que podrían contribuir a establecer una vigilancia continua son:

i) Incluir en las encuestas de salud que se llevan a cabo de forma periódica a nivel nacional y autonómico, preguntas específicas sobre el consumo de sal yodada y lácteos.

ii) Fomentar la vigilancia de yodurias y función tiroidea en distintos grupos de población.

iii) Alentar la inclusión del contenido de yodo en el etiquetado de las leches (Los elevados contenidos de yodo en la leche de vaca proceden de la utilización generalizada de piensos enriquecidos con este oligoelemento en la alimentación de los animales. Sólo las etiquetadas como “leches ecológicas” podrían presentar contenidos de yodo muy bajos).

- iv) Garantizar, a través de la puesta en marcha de los adecuados mecanismos de control, que todas las marcas de sal yodada del mercado tienen la concentración de yodo que exige la reglamentación española.
- v) Informar a profesionales y también a usuarios/as del efecto sumatorio de las distintas fuentes de aporte.
- vi) Profundizar en este campo a través de la investigación tanto en población general como en el embarazo
- vii) Fomentar los estudios que evalúen los riesgos y beneficios de la suplementación con yodo durante el embarazo y lactancia, teniendo en cuenta la situación nutricional basal de yodo de la población
- viii) Difundir los resultados de los estudios de investigación que evidencian las consecuencias del consumo excesivo de yodo.
- ix) Promover la investigación experimental, clínica y epidemiológica sobre las consecuencias de una ingesta inadecuada de yodo en la dieta.

Respecto de las CCAA, en Galicia, Cataluña y la Comunidad Valenciana existen recomendaciones elaboradas por las Direcciones de Salud Pública o por los Servicios de Salud correspondientes y en el País Vasco la práctica clínica se basa en las recomendaciones de Sociedades Científicas como la SEGO y las PAPPs de atención al embarazo de la SEMFyC. En todas las CCAA se dan recomendaciones sobre la alimentación a las embarazadas⁸⁴.

En Cataluña desde 2005 se recomienda en etapas preconcepcionales el consumo de sal yodada y dieta rica en lácteos y pescados (no suplementos). Durante el embarazo y la lactancia, además de estas recomendaciones y si no hay certeza de que los aportes sean suficientes, se recomiendan preparados de 150 µg/día de yodo.

En la Comunidad Valenciana a partir de 2008 se recomienda el uso de sal yodada durante la fase preconcepcional, el embarazo y la lactancia. Respecto de los suplementos, la

prescripción ha de ser individualizada. Se dan recomendaciones sobre las necesidades de los principales nutrientes en el embarazo y qué alimentos son ricos en ellos.

En Galicia a partir de 2007 se recomienda el uso de sal yodada y la utilización de suplementos de yodo (200 µg/día) durante la fase preconcepcional y durante el embarazo y la lactancia. Se dan recomendaciones sobre las necesidades de los principales nutrientes en el embarazo y qué alimentos son ricos en ellos.

Por último, en el País Vasco se recomienda la utilización de suplementos de al menos 200 µg/día durante la etapa preconcepcional, el embarazo y la lactancia. En las consultas de matrona se recomienda el uso de sal yodada y se dan recomendaciones sobre la alimentación.

1.7 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El hipotiroidismo afecta aproximadamente a 1 de cada 3.500-4.000 recién nacidos en el mundo. La mayoría de los casos es de aparición esporádica y la clínica es escasa, por lo que fácilmente pasan desapercibidos.

El hipotiroidismo congénito constituye la primera causa tratable de retraso mental. Del inicio precoz del tratamiento depende el adecuado desarrollo psicomotor e intelectual posterior.

Estos hechos justifican la aplicación de pruebas de cribado aplicadas de forma rutinaria a todos los neonatos⁸⁵.

Los programas de cribado neonatal de HC se pusieron en marcha en España entre 1978 y 1982. En la Comunidad Valenciana comenzó en 1978 con el Laboratorio de referencia en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia para las provincias de Valencia y Castellón y el Hospital Universitario de San Juan de Alicante para dicha provincia, haciéndose cargo a partir de 2007 el Hospital General Universitario de Alicante⁸⁶.

Según la OMS, a nivel mundial, la deficiencia de yodo es la causa prevenible más importante de daño cerebral. Hasta hace 30 años, las alteraciones asociadas clásicamente al déficit de yodo eran el bocio y el cretinismo, pero hoy en día se han sumado el aumento de abortos, prematuridad, déficits psicomotores de distinto grado, hipotiroidismo, hipertiroidismo subclínico, déficits auditivos, etc. Todas estas alteraciones no solamente se dan en poblaciones con un grave déficit de yodo, sino también en poblaciones con un déficit leve o moderado⁶⁰.

1.7.1 Incidencia de hipotiroidismo neonatal

Según los datos recogidos por la Asociación Española de Cribado Neonatal⁵⁶, la incidencia de Hipotiroidismo Congénito en España ha sido 1 de cada 2.334 recién nacidos, según se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 5 : Incidencia de Hipotiroidismo Congénito en España⁵⁶.

Año	Recién nacidos analizados	Casos HC Detectados	Casos HC Permanentes	Casos HC Transitorios
Inicio- 1992	4.325.431	1.486		
Incidencia		1:2.910		
1993-2012	8.620.792	4.059	3.453	606
Incidencia		1:2.124	1:2.496	1:14.225
Inicio-2012	12.946.223	5.545		
Incidencia		1:2.334		

Esta incidencia en la Comunidad Valenciana está expresada en la Tabla 6:

Tabla 6. Evolución de la cobertura, casos detectados y prevalencia de Hipotiroidismo congénito en la Comunidad Valenciana, 2000-2012⁸⁶.

Año	Nº PRUEBAS	CASOS DETECTADOS	PREVALENCIA (1/..)	Cobertura (%)
2000	40687	20	2034	99
2001	42757	15	2850	98
2002	43519	9	4835	98
2003	47070	13	3621	99
2004	48766	19	2567	98,8
2005	51047	28	1823	99
2006	53253	21	2536	99,3
2007	54696	12	4558	99,7
2008	58128	23	2527	99,3
2009	53127	26	2043	99,5
2010	51808	15	3454	99,8
2011	49538	15	3303	99,8
2012	47801	18	2656	99,8
Total	642197	234	2744	

1.7.2 Situación nutricional de yodo en la población y medidas adoptadas

Según el informe recientemente elaborado por la Agencia Valenciana de Salud y su homóloga vasca Osakidetza⁸⁷, la situación en España está plasmada en los siguientes puntos:

1. Los estudios epidemiológicos más recientes llevados a cabo en el conjunto de España y en algunas CCAA han puesto de manifiesto que tanto la población infantil como la adulta ha superado la deficiencia leve-moderada de yodo que venían padeciendo de forma secular y se han alcanzado ingestas de yodo suficientes en toda población infantil y en el subgrupo de la población constituido por las personas adultas que consumen sal yodada, incluidas las mujeres en edad fértil. Este cambio en el estado de nutrición con respecto al yodo es atribuible al incremento en la utilización de sal yodada y, sobre todo, al aumento del contenido de yodo en la leche de vaca. En el subgrupo de la población adulta que no utiliza sal yodada, la ingesta de este oligoelemento se halla en una situación limítrofe, incluido el colectivo de mujeres en edad de procrear, por lo que éstas estarían en riesgo de sufrir deficiencia de yodo en situaciones fisiológicas como la gestación y la lactancia materna en las que las necesidades del micronutriente están aumentadas, y en las que el suministro materno de cantidades adecuadas de yodo constituye uno de los factores indispensables para el correcto desarrollo del SNC del feto y del lactante.

2. Estudios epidemiológicos recientes en la población de embarazadas de diferentes CCAA muestran que la situación nutricional de yodo estimada a partir de la yoduria está por debajo del rango recomendado por la OMS durante el embarazo, excepto en las embarazadas que consumen suplementos. Estos estudios también muestran niveles superiores de yoduria en mujeres en edad fértil en comparación con los niveles durante el embarazo, no explicados por las diferencias en la ingesta. Actualmente, los criterios para establecer los rangos recomendados de yoduria están establecidos según la correspondencia entre ingesta y excreción de yodo en población no gestante. Las adaptaciones fisiológicas producidas en un embarazo normal pueden alterar esta equivalencia y, por lo tanto, es necesario adecuar estos valores recomendados al contexto del embarazo para conocer la situación nutricional de yodo real en la población de embarazadas.

3. Las evidencias sobre los beneficios para la madre y el niño de la suplementación con yodo durante el embarazo en áreas yodosuficientes o con deficiencia leve son escasas y contradictorias. Por otra parte, estudios epidemiológicos en diferentes países muestran una asociación entre el exceso de yodo y un mayor riesgo de hipotiroidismo clínico y subclínico

en población general y en mujeres en edad reproductiva. Estudios recientes realizados en España e Italia en zonas yodosuficientes o con deficiencia leve observan un mayor riesgo de disfunción tiroidea materna en aquellas embarazadas suplementadas con yodo, y esta asociación también se observa en otros países y regiones con alto consumo de yodo por vía alimentaria .

4. El análisis de la dispensación de suplementos de yodo en receta oficial en embarazadas en dos CCAA (País Vasco y Comunidad Valenciana) pone de manifiesto, a pesar del infra registro de este sistema de información, el crecimiento del consumo de estos suplementos, la importante proporción de mujeres que consumen dosis elevadas, y la utilización creciente de preparados combinados de yodo y ácido fólico.

1.7.3 Incremento posibles situaciones de riesgo

a) Embarazo en adolescentes

El embarazo constituye un hecho biopsicosocial de gran trascendencia y en las adolescentes cobra mayor importancia por los riesgos que puede conllevar para el binomio madre-hijo, y puede producir complicaciones invalidantes definitivas para el futuro en los planos orgánico, social y psicológico de las madres y los niños⁸⁸. Las razones que perpetúan este problema suelen ser una cuestión multifactorial basada en aspectos de comportamiento, de tradición, sociales, culturales o religiosos^{89,90}, siendo un problema sin resolver por el inicio precoz de la actividad sexual⁹¹ y en ocasiones actitudes ambivalentes o positivas de la adolescente hacia el embarazo⁹². Un gran número de encuestas nacionales e internacionales reflejan la realidad y el entorno de la juventud en todos sus aspectos⁹³⁻⁹⁵. La tasa de embarazos adolescentes en el periodo 2000-2008, comparada con la de la población femenina total de 14-19 años, según el padrón municipal del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁹⁶, ha aumentado una media del 1,5%.

El embarazo en la adolescente tiene implícitos una serie de problemas en las sociedades occidentales: la intimidad del menor, el derecho a ejercitar la patria potestad de los

padres, el derecho de la adolescente a recibir información y a tomar sus propias decisiones con plena autonomía (consentimiento informado) en el ámbito de su salud. En los casos más graves el embarazo se encuentra asociado a otros problemas sociales como consumo de drogas o comportamientos sexuales de riesgo, que requieren no sólo un abordaje sanitario, sino también social e incluso legal. Las leyes establecen que se respetará la intimidad del adolescente siempre que sea posible, que se le informará de forma adecuada de su proceso asistencial y que se procurará que participe en la toma de decisiones sobre su salud, junto con sus padres si las circunstancias lo aconsejan. Cuando menos, su opinión deberá ser escuchada⁹⁷.

Las actuaciones encaminadas a evitar el embarazo adolescente y la disminución de las enfermedades de transmisión sexual, ha hecho que en países como Canadá, España, Francia, Reino Unido y Suecia, se haya producido un acusado descenso en la tasa de embarazos adolescentes en los últimos años coincidiendo con el uso de métodos anticonceptivos^{98,99}. Aunque en 2007 se relaciona todavía una tasa de embarazo adolescente en España del 4,8%¹⁰⁰. Así, en España se producen anualmente unas 4000 gestaciones en menores de 17 años que finalizan en parto⁹⁶. Las investigaciones llevadas a cabo por el Instituto de la Juventud Española muestran un incremento en el número de embarazos no deseados en edades precoces: desde un 9,9% en 2004 hasta un 12,1% en 2008⁹³⁻⁹⁵. En Andalucía, el 5,5% del total de todos los partos asistidos en el Servicio Andaluz de Salud corresponden a chicas menores de 19 años¹⁰¹.

La madre adolescente con frecuencia pertenece a un entorno social desfavorecido material y culturalmente¹⁰². Por otro lado el embarazo en la adolescencia es uno de los factores de riesgo más importantes de complicaciones en el embarazo: pre-eclampsia, anemia, abortos, infecciones, bajo peso al nacer, prematuridad, desproporción céfalo-pélvica así como dificultades respiratorias en el recién nacido¹⁰³⁻¹⁰⁵. Algunos autores^{106,107}, describen que la restricción del crecimiento intrauterino RCIU y el peso bajo BPN referido en los recién nacidos en madres adolescentes podrían estar relacionados con el estado nutricional de la madre, con su peso o con su talla y no con la edad de la madre en sí misma, dado que la madre todavía no ha completado su normal desarrollo y además en esas edades es frecuente una alimentación incorrecta.

b) Aumento de madres extranjeras por emigración durante los últimos años

La población de inmigrantes procedentes de regiones como: África subsahariana, Magreb, Sudamérica, sudeste asiático y este de Europa, se han establecido y concentrado en todo el territorio español especialmente en las grandes ciudades como Madrid, Barcelona o Valencia^{108,109}.

Por ello, como ya se demostró desde años atrás, es interesante realizar campañas de detección en embarazadas, neonatos, escolares, con el objeto de conocer la prevalencia de estas enfermedades emergentes en las diferentes comunidades y prevenir las formas severas y tratarlas precozmente^{108,110}.

Desde finales de la década de 1990, España ha sido escenario de un importante fenómeno inmigratorio que ha invertido la tasa de migración neta, hasta entonces negativa¹¹¹. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la población inmigrante pasó de representar el 7% de la población española en 2004 al 12,2% en 2010⁹⁶.

A partir de este año y debido a la crisis económica que atraviesa el país, se ha visto disminuido paulatinamente el número total de inmigrantes que recibe. A pesar de este hecho el fenómeno inmigratorio sigue siendo muy patente en la Comunidad Valenciana y de los mayores porcentajes de España.

En la Comunidad Valenciana se ha producido durante los últimos años un crecimiento paulatino del número de hijos de inmigrantes, que está referido en la tabla 7. Dicho crecimiento se ha visto frenado en los dos últimos años debido a la crisis económica y la vuelta a sus países de algunos inmigrantes.

La Comunidad Valenciana es la cuarta comunidad autónoma española que más ha crecido y la segunda en cuanto a porcentaje de población extranjera en España, según se desprende de los datos provisionales del avance del padrón realizado por el INE, lo que sitúa la población valenciana en casi 5.000.000 personas, según datos de finales de 2012. Tanto en el año 2012 como en el 2013 el número total de nuevos inmigrantes acogidos por nuestra comunidad, según datos publicados por el INE fue de más de 37.000 por año⁹⁶.

En la siguiente tabla se presenta la comparación del número de población española

respecto de la extranjera y la importancia dentro del global de población total a finales del año 2012 en nuestra comunidad.

Tabla 7. Población española, extranjera y total en las diferentes provincias de la Comunidad Valenciana a finales de 2012.

Provincia	Españoles	Extranjeros	Población total
Alicante	1.471.300	472.610	1.943.910
Castellón	604.564	111.598	716.162
Valencia	2.580.792	298.804	2.879.596

Si se observa el origen de los grupos con mayores flujos migratorios, se detecta como los grupos mayoritarios son el europeo, seguido del africano, sudamericano y asiático. Los grupos de inmigrantes provenientes de África, América (mayoritariamente Sudamérica) y Asia, son los que a priori pudieran presentar mayores diferencias étnicas respecto de la población autóctona y teniendo en cuenta la importancia que tienen dentro de flujo migratorio total se considera importante su estudio exhaustivo dentro del presente trabajo.

Es importante para el presente estudio, evaluar la distribución por edad de cara a la prevención de enfermedades o detección precoz de las mismas mediante la realización de un cribado neonatal. La distribución por edades de la población extranjera de la Comunidad Valenciana queda reflejada en la siguiente tabla:

Tabla 8. Población inmigrante de la Comunidad Valenciana Enero 2013. Distribución por edad y origen. Datos recogidos del INE⁰⁶.

Edad (años)	Europa	África	América	Asia	Oceanía	Apátridas
0-15	60.481	32.155	18.251	8.036	70	12
16-44	230.152	73.026	95.900	27.227	172	57
45-64	141.867	15.444	26.757	5.863	89	8
65	122.648	1.211	3.896	539	29	1
Total	555.148	121.836	144.804	41.665	360	78

El grupo de edad que comprende a los inmigrantes cuyas edades oscilan entre los 16 y los 44 años, es el grupo mayoritario en todos los orígenes estudiados. Dicho conjunto de sujetos posee mayor esperanza reproductiva y por tanto estos podrían ser futuros padres, cuyos hijos se beneficiarían del cribado neonatal de hipotiroidismo congénito.

A continuación se presentan los datos correspondientes a la población inmigrante de la provincia de Alicante, obtenidos del padrón publicado en Enero de 2013. El patrón observado anteriormente de forma global en toda la Comunidad Valenciana se repite en el caso particular de la provincia de Alicante: el grupo mayoritario es el europeo, seguido del africano, americano (mayoritariamente población de América Latina) y asiático. En cuanto a los grupos de edad sigue siendo el mayoritario el que engloba a los inmigrantes cuyas edades se comprenden entre los 16 y 44 años.

Estos datos han sido obtenidos de las publicaciones realizadas por el Instituto Nacional de Estadística, al igual que los anteriores y que están disponibles en su página web.

Tabla 9. Estadística del padrón de Alicante a 1 de enero de 2013 referida a la población extranjera. Distribución por edad y origen. Datos recogidos del INE.

Edad (años)	Europa	África	América	Asia	Oceanía	Apátridas
0-15	29.814	14.145	7.260	2.998	18	3
16-44	101.954	32.915	38.126	10.515	37	22
45-64	96.099	7.409	11.452	2.295	44	3
65	111.544	608	1.891	244	20	1
Total	339.411	55.077	58.729	16.052	119	29

Realizando un estudio del número de nacimientos en función del origen de la madre durante los últimos años (datos recogidos en la tabla 10), se detecta una ligera disminución del número de nacimientos. Dentro de los resultados reflejados se perfila como mayoritario el grupo de madres originarias de Europa (principalmente de Europa del este), seguido por los grupos de América Central y del Sur y África del Norte.

Tabla 10. Evolución de los nacimientos según área de procedencia de la madre. CV.

	2.010	2.011	2.012	2.013
España	39.033	37.966	36.738	34.149
África del Norte	2.964	2.674	2.552	2.318
África Subsahariana	519	433	407	392
América Central y del Sur	3.667	3.468	3.138	2.870
América del Norte	31	21	25	17
Asia	552	568	521	510
Europa del Este	3.061	2.807	2.743	2.447
Europa Occidental	1.176	1.047	1.021	875
Oceanía	9	9	8	9
Oriente Medio	157	270	246	216

Por países de origen, como se observa en la tabla anterior, la mayoría de niños extranjeros son de idioma diferente al castellano, siendo por tanto un posible hándicap la diferencia de lenguaje y un punto a tener en cuenta a la hora de diseñar estrategias de información.

Este alto porcentaje de inmigrantes, con hábitos nutricionales y en muchos casos problemas de comunicación con los sistemas sanitarios puede incidir en hábitos nutricionales no adecuados y además el desconocimiento de los programas de prevención encaminados a solventarlos.

En resumen, como se ha visto en los apartados anteriores y teniendo en cuenta que la epidemiología es “el estudio de la distribución y los determinantes de las enfermedades o problemas de salud en una población específica, y la aplicación de este estudio al control de los problemas de salud”¹¹², en el presente trabajo no sólo se trata de identificar la insuficiente ingesta de yodo en la población general, sino también identificar grupos de riesgo con el fin de tener las bases para diseñar intervenciones preventivas específicas según la población encaminadas a mantener una ingesta adecuada de yodo.

Su utilidad está, en¹¹³:

- Describir mediante un recurso existente como es la medida de TSH neonatal en todos los recién nacidos para analizar las incidencias y factores de riesgo asociados.
- Dar pautas para planificar, priorizar y asignar recursos sanitarios a los colectivos de riesgo.



2. OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

A partir de las consideraciones previas y la justificación del presente estudio, se han planteado los siguientes objetivos:

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Como objetivo principal de la presente memoria se pretende: "Determinar el déficit nutricional de yodo de la población de la provincia de Alicante mediante la utilización de los valores de TSH obtenidos en el programa de Cribado Neonatal".

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar el porcentaje de niños de la provincia de Alicante con valores de TSH neonatal ≥ 5 μ UI/ml.
- Valorar el sexo como factor de riesgo de hipertirotropinemia neonatal.
- Conocer si la prematuridad incide sobre la hipertirotropinemia neonatal.
- Determinar si la edad de la madre es un factor de riesgo para el aumento de TSH neonatal.

- Evaluar la incidencia de la hipertirotropinemia neonatal según origen étnico de la madre.
- Calcular las incidencias de hipertirotropinemia neonatal según comarca en la que habitan los padres.





3. MATERIAL Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

En este apartado se describe la población estudiada, grupos de estudio realizados, metodología, etc.

3.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

El estudio incluye a todos los niños nacidos en la provincia de Alicante que han participado en el Programa de Cribado Neonatal desde enero de 2008 hasta diciembre de 2011, ambos inclusive.

El número total ha sido de 75.292 recién nacidos, lo que según la Unidad de Salud Perinatal del Servicio de Salud Infantil y de la Mujer⁸⁶, supone el 99,6% de todos los recién nacidos en la provincia durante dicho periodo de tiempo.

La muestra total se ha dividido en dos grupos, según valor de la TSH neonatal, así:

- Grupo de estudio: todos los recién nacidos que en la primera muestra de sangre presentaban valores de TSH ≥ 5 μ UI/ml, se determinará a posteriori cuáles de ellos han sido diagnosticados como hipotiroidismo congénito.
- Grupo control: todos los recién nacidos con valores de TSH < 5 μ UI/ml, para ello, se han recogido los datos a analizar de forma aleatoria estratificada de los 30 primeros recién nacidos de cada mes de los cuatro años del estudio.

3.1.1 Criterios de inclusión y de exclusión

Se han planteado como requisitos para que un niño y sus valores sean incluidos en el estudio los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión en el estudio

En el grupo de estudio se han incluido todos los recién nacidos con un valor de TSH igual o superior a 5 μ UI/ml nacidos en la provincia de Alicante durante el periodo analizado, 2008-2011.

b) Criterios de exclusión del estudio

Muestras que no cumplen los criterios de garantía de calidad preanalítica¹¹⁴⁻¹¹⁶, insuficientes o mal impregnadas.

Se han excluido del grupo de estudio y se utilizan como control todos los recién nacidos con un valor de TSH inferior a 5 μ UI/ml.

Se excluyen aquellos niños con valores de TSH \geq 5 UI/ml y con una edad a la extracción inferior a un día.

También se analizan aparte aquellos recién nacidos diagnosticados de Hipotiroidismo Congénito: TSH mayor o igual a 9 μ UI/ml⁸⁶.

3.1.2 Definición de subgrupos

Para llevar a cabo el estudio se establecieron distintos subgrupos en función de: Edad Gestacional; Sexo; Edad madre; Origen de la madre y Comarca de residencia habitual de la madre según Departamento de Salud de nacimiento del niño.

a) Definición de subgrupos por edad gestacional

La división de muestras se realizó de acuerdo a la clasificación de los recién nacidos según edad gestacional en tres grupos¹¹⁷⁻¹²⁰:

- Recién nacidos muy pretérmino (RNMP), con una edad gestacional menor o igual a 32 semanas,
- Recién nacidos pretérmino (RNPT), con edad gestacional comprendida entre 32 y 37 semanas,
- Recién nacidos a término (RNT), de edad gestacional superior a 37 semanas.

b) Definición de subgrupos según sexo

- Hombre
- Mujer

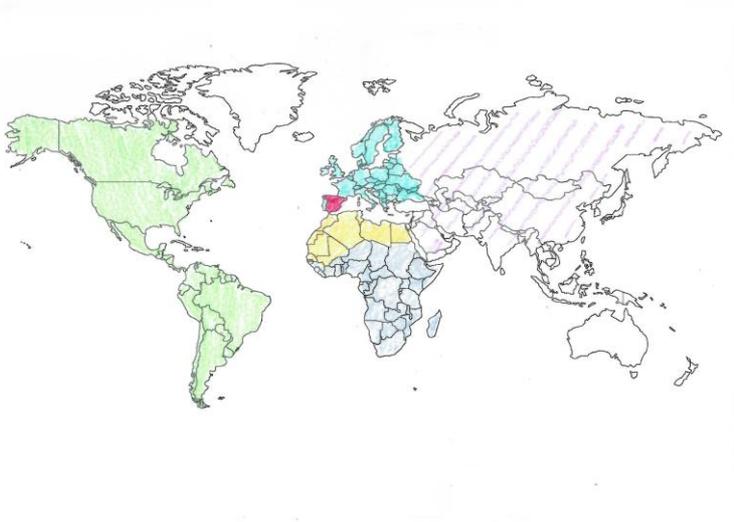
c) Definición de subgrupos por edad de la madre

Se ha realizado el estudio respecto a la edad de la madre, distinguiéndose varios grupos:

- madre adolescente <19 años
- madres adultas entre 19-39 años
- madres añosas > 40 años

d) Definición de subgrupos por país de procedencia de la madre

La clasificación por origen de la madre se ha establecido en los siguientes subgrupos de origen:



- España
- Resto de Europa
- América
- África Norte
- África Subsahariana
- Asia

e) Definición de subgrupos por comarca de residencia

Para definir este grupo se ha tenido en cuenta el hospital de nacimiento del niño.

La provincia de Alicante está dividida administrativamente en nueve comarcas, que no coinciden exactamente con los Departamentos de Salud. Se han reagrupado para el estudio según su aproximación a los departamentos de salud, así, dos de las comarcas naturales se han unido al correspondiente Departamento de Salud, quedando las comarcas analizadas de la siguiente forma:

- Marina Alta
- Comtat-Alcoiá
- Marina Baixa
- Alt-Mitjá Vinalopó
- Alacantí
- Baix Vinalopó
- Baix Segura (Vega Baja)



Figura 10. División administrativa de la provincia de Alicante. Las Comarcas de L'Alcoià y Comtat se han unido, al igual que Alt Vinalopó y Mitjà Vinalopó, en función de los Departamentos de Salud de la provincia de Alicante.

3.2 RECEPCIÓN Y REGISTRO DE MUESTRAS

La sección de Cribado Neonatal del laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Alicante recibe muestras de sangre desecada sobre papel de filtro de todos los recién nacidos en los hospitales públicos y privados o su recaptación en los centros de salud de la Provincia de Alicante. Los procedimientos de recepción y registros de las muestras están expresados en el protocolo del laboratorio PNT-CN-01: "Recepción de muestras, identificación y registro informático" que se recoge en el Anexo I.

A partir de las fichas informatizadas del programa de registro MetaB, programa de la Consellería de Sanidad oficialmente declarado en el DOCV n°5082 de 31 de agosto de 2005 que garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él, se han recogido los siguientes datos:

- Mes y año

- Sexo
- Edad gestacional
- Edad de la madre
- País de procedencia de la madre
- Hospital de procedencia y comarca de residencia
- Valor de TSH

Dichos datos se han introducido en una página Excell para su procesamiento posterior.

A partir de dicho momento las muestras no poseen ninguna identificación personal del paciente, siendo imposible su filiación y tratándose exclusivamente los datos con fines estadísticos.

3.3 DETERMINACIÓN DE TSH

La determinación de la TSH se ha realizado siguiendo las pautas marcadas en el PNT-CN-10 "Determinación de TSH y TIR en sangre desecada sobre papel en el Autodelfia" (Anexo II).

3.3.1 Principios o fundamentos del método

El ensayo está basado en la técnica de inmunofluorescencia doble en fase sólida, técnica directa del "sándwich". Se basa en la reacción simultánea de la TSH con los anticuerpos monoclonales fijados en la placa, y con los anticuerpos monoclonales marcados con europio. Posteriormente y en presencia de la solución intensificadora y la posterior lectura

de la fluorescencia del quelato formado por los iones de europio, que es proporcional a la concentración de TSH, cuantificar la cantidad presente de TSH.

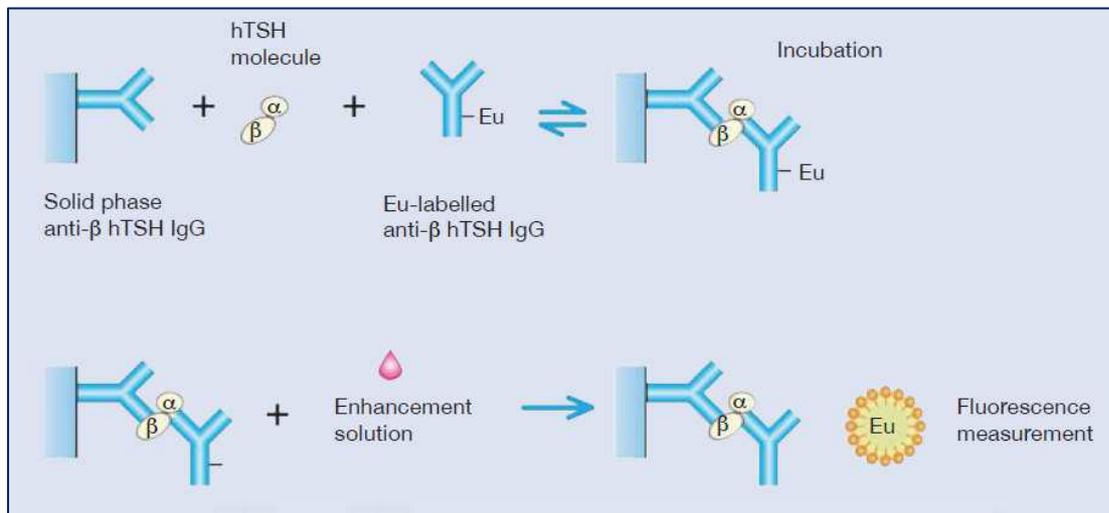


Figura 11. Esquema de la técnica de inmunofluorescencia doble en fase sólida utilizada para cuantificar TSH neonatal.

3.3.2 Características analíticas del método

Se aplica a especímenes de sangre recogidos sobre papel de filtro en un intervalo de trabajo entre 1,5-300 $\mu\text{UI/ml}$ de tirotropina en sangre.

El valor de referencia discriminante se ha establecido en $\geq 9 \mu\text{UI/ml}$ en sangre, por consenso internacional y de la Asociación Española de Cribado Neonatal^{51,56,67}.

Los resultados de precisión y límite de determinación se encuentran en los informes de validación suministrados por la casa comercial y son comprobados continuamente en el laboratorio.

3.3.3 Material y aparatos

- Lavador automático de placas microtiter.
- Agitadores automáticos de placas microtiter.
- Taladros manuales de 3mm.
- Dispensador automático.
- Bomba de vacío con matraz quitasatos, tubo y capilar para la extracción de discos.
- Pipetas automáticas para dispensar entre 40-1000 μ l.
- Pipetas automáticas entre 1-10 ml.
- Pipetas graduadas de 10 ml.
- Probetas graduadas de 250 y 100 ml.
- Frigorífico regulado a la temperatura de 5 ± 3 °C.
- Reloj cronómetro avisador.
- Vaso de precipitados.
- Cubre placas.

3.3.4 Reactivos y calibradores

Los reactivos son específicos y exclusivos para la realización del análisis de la TSH neonatal y son suministrados por Perkin Elmer Life Sciences, bajo la forma comercial de Kit Delfia Neonatal hTSH Ref. A032-310, que contiene:

Reactivos:

- Solución madre de trazador Anti hTSH-Eu ($\approx 20\mu\text{g/ml}$). Un vial de 1.5 ml.
- Tampón de ensayo hTSH Neo. Un envase de 250 ml.
- Solución de lavado concentrada. Un envase de 250 ml.
- Solución intensificadora (Enhancement). Un envase de 250 ml. Proteger de la luz con papel de aluminio al empezar el kit.
- Agua de calidad reactivo desionizada.

Conservar todos los componentes del kit hTSH neonatal en refrigeración $5\pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

Calibradores:

Contiene 5 curvas de calibración, con concentraciones de: 1, 12, 29, 55, 113, 258 $\mu\text{UI/ml}$ de TSH en sangre, con pequeñas variaciones según lotes. Conservar en refrigeración a $5\pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ hasta la fecha de caducidad indicada en el envase.

3.3.5 Desarrollo del método

a) Características de las muestras.

El Centro recibe los especímenes de sangre sobre papel de filtro obtenidos mediante punción en el talón. El procedimiento de extracción y envío están descritos en la normativa de la Consellería de Sanidad⁶⁷.

Se aceptarán todas las muestras en las que el papel de filtro este impregnado de sangre por los dos lados en cantidad suficiente para poder extraer un disco totalmente impregnado con el taladro de muestras. Se rechazaran las que no cumplan este requisito. También se rechazaran aquellas muestras de niños que ya tengan las pruebas realizadas y éstas sean normales.

Las muestras se conservan en recipientes herméticos en refrigeración a 5 ± 3 °C hasta la realización del análisis¹²¹.

b) Operaciones previas.

Todos los reactivos deben de estar a temperatura ambiente.

Una hora antes de medir la fluorescencia se debe de encender el equipo, que realiza un autotest para comprobar las condiciones de funcionamiento y en caso de no cumplir los requisitos necesarios indica que se comunique al servicio técnico para su corrección. Se mantiene contrato de mantenimiento de flurómetro Delfia 1232 con la casa comercial que suministra el kit hTSH neonatal, Perkin Elmer Life Sciences.

Preparación de la “hoja de trabajo”. Se utilizan plantillas como la que se adjunta en la siguiente figura, identificando la posición de cada uno de los puntos de la curva de calibrado, controles y muestras.

Pharmacia
PerkinElmer S. R. L.

ENVASE: AT-LIFE
SALUBER

PLACA: CHALISE
FALCÓN

DELFLIA

Hoja de Trabajo:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A													A
B													B
C													C
D													D
E													E
F													F
G													G
H													H

SERIACIONES

Figura 12. Plantilla de registro de las muestras a analizar.

c) Realización:

- Obtener discos de aproximadamente 3mm de diámetro, usando taladradores homogéneos, de la curva de calibrado, muestras y controles según su situación en la hoja de trabajo, depositándolos en los pocillos de la placa.
- Añadir 200 µl de solución de trazador diluida a cada uno de los pocillos con el dispensador automático.
- Agitar la placa aproximadamente 10 minutos.
- Cubrir la placa e introducir en refrigeración a 5 ± 3 °C durante 24 horas. Esta incubación se puede acortar para realizar la elusión durante 4 horas en agitación a temperatura ambiente y continuar el procedimiento después de este tiempo.
- Sacar la placa y agitar 1 hora a temperatura ambiente.
- Retirar los discos y el líquido de la placa microtiter utilizando el capilar unido a la bomba de vacío.
- Lavar cada una de las tiras con el lavador automático con disolución diluida de lavado en cuatro ciclos de lavado para cada tira.
- Añadir 200 µl de solución intensificadora (enhancement) en cada uno de los pocillos utilizando el dispensador automático.
- Agitar aproximadamente 10 minutos.
- Realizar la lectura en el fluorímetro Delfia 1232 siguiendo las instrucciones de funcionamiento.
- La fluorescencia se mantiene estable durante aproximadamente 1 hora.

d) Cálculos.

Los datos se procesan automáticamente en el programa informático Multicalc. El programa Multicalc está dotado de varios sistemas de cálculo, empleándose la forma de representación gráfica spline.

3.3.6 Control de la calidad del método

El criterio de aceptación de la curva está basado en los límites de control establecidos.

a) Control Interno.

En cada serie analítica se introducen dos controles por duplicado, uno de concentración media (12-18 $\mu\text{UI/ml}$ de TSH en sangre) y otro de concentración alta (46-70 $\mu\text{UI/ml}$ de TSH en sangre), dichos valores se van introduciendo en el programa Medlab QC.

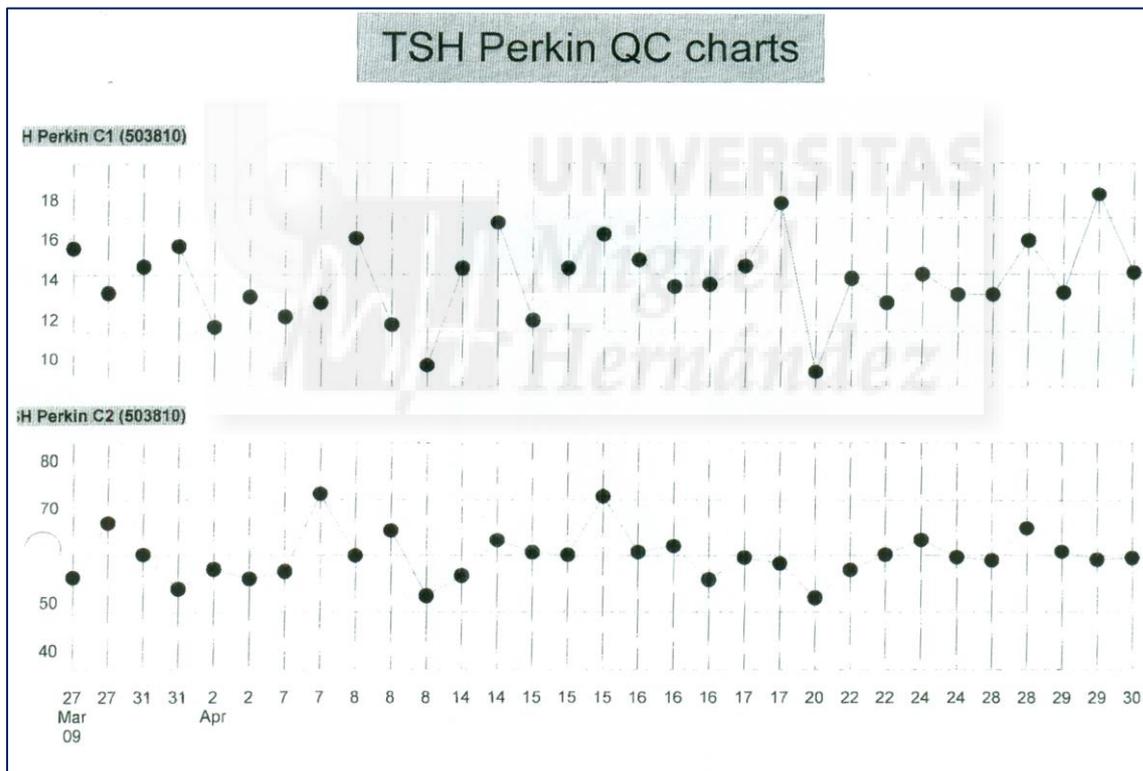


Figura 13. Variación de los controles internos: C1 media 14,7 $\mu\text{UI/ml}$ y un CV del 12,7% con 118 repeticiones y C2 media 60,0 $\mu\text{UI/ml}$, CV 10,4% en 115 muestras.

b) Criterios de aceptabilidad y reglas de decisión.

Se establecen los límites de control mediante la desviación estándar respecto de la media anteriormente calculada por el fabricante.

- i) Si los resultados del control están comprendidos entre la media y dos veces la desviación estándar en ambos sentidos se acepta la serie.
- ii) Si cualquier resultado de control se diferencia de la media entre dos y tres desviaciones estándar, habrá que revisar la serie.
- iii) Si un único resultado control se diferencia de la media en tres o más desviaciones estándar en ambos sentidos se debe rechazar la serie.
- iv) Si dos resultados control consecutivos se diferencian de la media en dos o más desviaciones estándar en la misma dirección, teniendo en cuenta dos niveles de control (bajo y medio) o los dos replicados de un solo nivel o dos controles de series consecutivas se debe rechazar la serie.

Antes de rechazar una serie en función de los límites establecidos se valorará la variabilidad biológica y la utilidad médica de la prueba.

c) Evaluación externa de la calidad.

Como evaluación externa de la calidad, el laboratorio, el Centro participa en los siguientes ejercicios de intercomparación¹²².

- “Infant Screening Quality Assurance Program”. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. USA. Evaluación semestral con tres niveles de concentración para procesar en cinco series analíticas diferentes.
- “Infant Screening Quality Assurance Program”. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. USA. Evaluación trimestral con cinco problemas de distintas concentraciones por envío.

- Programa de “Evaluación Externa de la Calidad en la Detección Precoz Neonatal” llevada a cabo entre todos los centros de cribado neonatales nacionales. Asociación Española de Cribado Neonatal. Evaluación mensual con tres niveles de concentración.

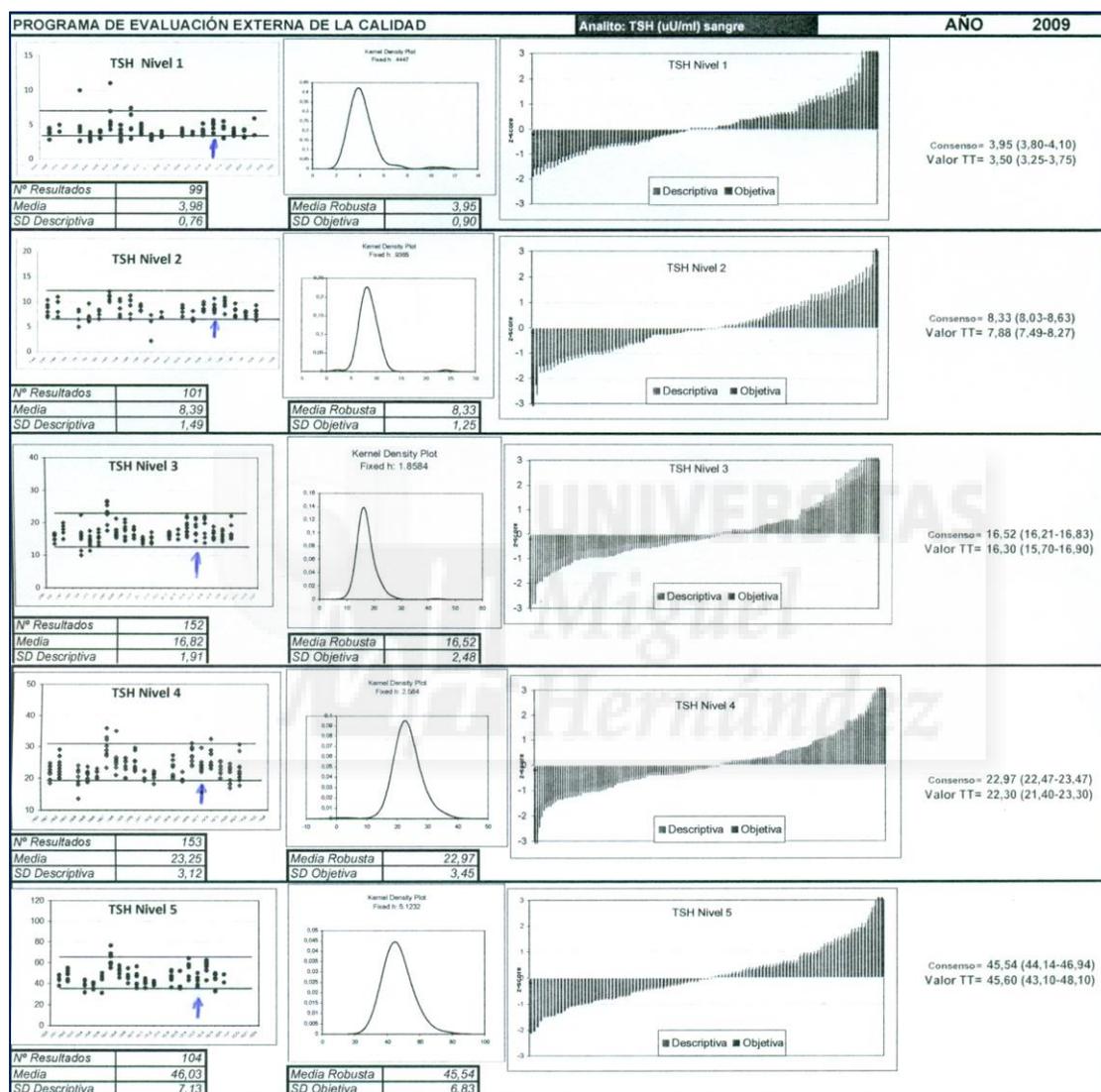


Figura 14. Resultado anual de los controles externos de AECNE realizados mensualmente sin conocimiento de su rango previamente (la flecha corresponde al laboratorio de Cribado Neonatal de Alicante).

3.3.7 Criterios de repetición

Una vez revisados los controles y aceptada la serie se evalúan todos los resultados de muestras para comprobar que ninguno de ellos tiene un valor significativamente diferente de la media. En caso que esto ocurra, la muestra se repetirá en la serie siguiente o bien se localizará la segunda muestra del recién nacido, para el cribado de hiperfenilalaninemias, generalmente extraída algunos días después, y se repite el análisis con la misma.

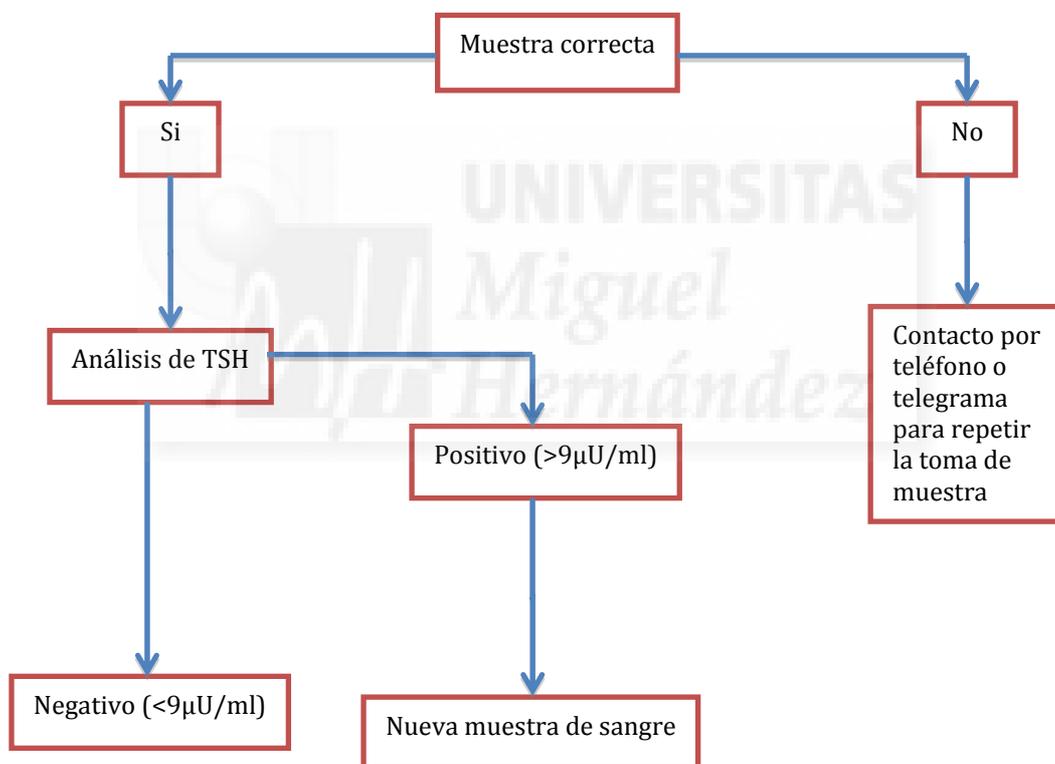


Figura 15. Primeras fases del Protocolo de Cribado Neonatal de Hipotiroidismo Congénita⁶⁷.

3.3.8 Informatización de los resultados

Los resultados se expresan en $\mu\text{UI/ml}$ de tirotrópina (TSH) en sangre y son introducidos automáticamente en la ficha informatizada del recién nacido. En el presente estudio y a partir de las hojas de resultados se han escogido todos los casos con $\text{TSH} \geq 5 \mu\text{UI/ml}$ y los 30 primeros de cada mes durante la duración del estudio con valores inferiores a dicho valor, para establecer el grupo control.

3.4 ANÁLISIS INFORMÁTICO Y ESTADÍSTICO

Se realizará en función del tipo de variable. En el descriptivo se utilizarán proporciones para las variables cualitativas con el cálculo de su límite de confianza al 95% en aquellas más relevantes para el estudio. En las variables cuantitativas se utilizarán las medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación típica). Al igual que en las cualitativas se calculará el límite de confianza al 95% de las medias en las variables más relevantes.

Para realizar análisis bivariante se utilizará el test de la Chi cuadrado para comparar dos variables cualitativas, los test t de Student y Anova para comparar una variable cualitativa y otra cuantitativa y estudio de correlación de Pearson con t de Student para comparar dos variables cuantitativas. En todas las comparaciones bivariantes se valorará la normalidad de la distribución de las variables y en aquellas que no se cumplan se utilizarán test no paramétricos.

4. RESULTADOS





4. RESULTADOS

En este apartado se realiza una descripción pormenorizada de todos los resultados obtenidos:

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA TOTAL

La muestra total se compone de 75.292 recién nacidos que han sido cribados para Hipotiroidismo Congénito en el laboratorio de Cribado Neonatal de Alicante, del Hospital General Universitario de Alicante, durante los años 2008-2011. Las características generales del grupo control han sido calculadas a partir de los 30 primeros niños recibidos cada mes durante la duración del estudio. Dichas características han sido evaluadas y comparadas con los datos previamente descritos o de los informes anuales de la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana.

4.1.1. Total de nacimientos y su distribución mensual

La distribución de recién nacidos por años y meses está reflejada en la tabla siguiente, obtenida mediante la consulta de niños a los que se les ha realizado el cribado neonatal de hipotiroidismo cada mes en el programa MetaB:

Tabla 11. Distribución temporal de los recién nacidos analizados en la provincia de Alicante.

Mes/año	2008	2009	2010	2011
enero	1.577	1.635	1.592	1.438
febrero	1.646	1.390	1.357	1.356
marzo	1.531	1.591	1.497	1.525
abril	1.772	1.408	1.365	1.347
mayo	1.674	1.518	1.384	1.345
junio	1.470	1.466	1.413	1.400
julio	1.852	1.643	1.559	1.459
agosto	1.764	1.619	1.562	1.629
septiembre	1.761	1.719	1.633	1.575
octubre	1.881	1.631	1.657	1.568
noviembre	1.657	1.560	1.635	1.503
diciembre	1.870	1.689	1.751	1.418
total	20.455	18.869	18.405	17.563

Dado que no se observa temporalidad en el número de nacimientos se procedió a recoger los datos necesarios de los 30 primeros niños recogidos cada mes para utilizarlos como grupo control de las variables analizadas y generalizarlas al resto de la muestra (sexo, edad de la madre, origen de la misma, comarca de residencia de la madre).

4.1.2. Distribución por grupos de edad gestacional

La distribución de la muestra total por edad gestacional está expresada en la tabla siguiente, obteniéndose a partir de la búsqueda de todos los recién nacidos pretérmino de la provincia en el programa MetaB:

Tabla 12. Distribución de todos los recién nacidos en la provincia de Alicante durante el periodo 2008-2011 respecto a su edad gestacional.

EG (semanas)	Grupo	Nº muestras	%
≤ 32 semanas	RNMPT	812	1,07
32-37	RNPT	4.483	5,95
> 37 semanas	RNT	69.997*	92,96
Niños nacidos 2008-2011		75.292	100

* Calculado a partir del número total de recién nacidos menos el de pretérminos.

4.1.3. Distribución por sexo

En la muestra total la proporción de hombres es de 50,8% y el de mujeres de 49,2%, o sea 38.248 hombres y 37.044 mujeres.

4.1.4. Edad del niño a la toma de muestra

La distribución de la muestra por edad del recién nacido a la toma de la misma se ha analizado únicamente en el grupo de niños con $TSH \geq 5 \mu\text{UI/ml}$ y está representada en la figura siguiente, con una media de 3,0 días, desviación estándar 1,9 y mediana 3,0 días. Únicamente dos niños tenían una edad inferior a los dos días de vida y han sido excluidos.

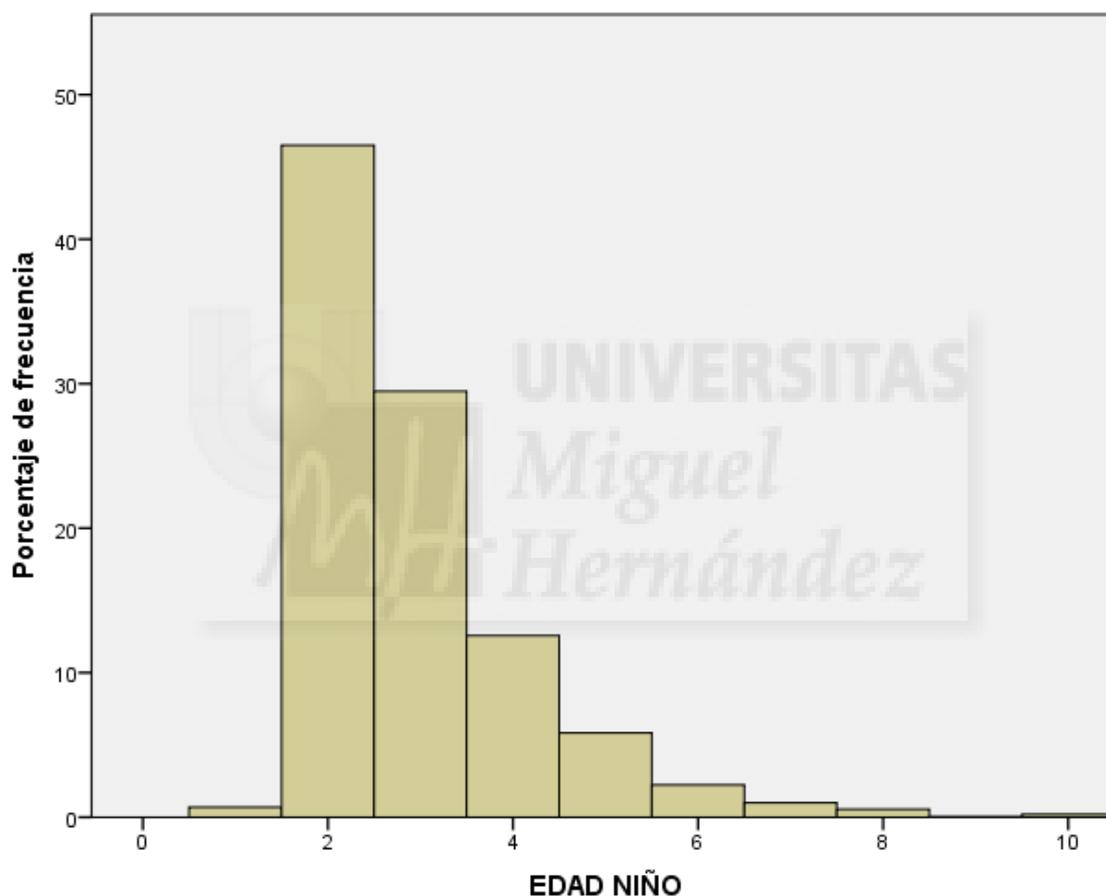


Figura 16. Distribución edad de los niños a la toma de la muestra.

4.1.5. Distribución por edad de la madre

La distribución de la muestra total por edad de la madre se ha calculado mediante los porcentajes obtenidos en la muestra de los 30 primeros recién nacidos de cada mes y está expresada en la tabla siguiente:

Tabla 13. Porcentaje de la distribución de la muestra total según edad de la madre.

Edad madre	< 20 años	20-30	30-40	> 40 años
%	2,26	32,06	61,91	3,77
N	1.701	24.064	46.604	2.844

4.1.6. Distribución según región internacional origen de la madre

La distribución de la muestra total según origen de la madre se ha calculado mediante los porcentajes obtenidos en la muestra de los 30 primeros recién nacidos de cada mes y está expresada en la siguiente tabla. Son porcentajes coincidentes con los publicados por la Consellería de Sanidad para esos años, y que se presentan también en la tabla:

Tabla 14. Porcentaje de la distribución de la muestra total según país de origen.

	N	% calculado	% referenciado CV
España	55.847	74,2	75,8
Resto de Europa	5.805	7,7	8,5
África N	5300	6,98	5,8
África S	669	0,89	1,0
América	6330	8,42	7,8
Asia	1267	1,69	1,3

4.1.7. Distribución de los recién nacidos por comarcas

La distribución de la muestra total por comarcas se ha establecido mediante el número de nacimientos de los hospitales de cada departamento de salud proporcionados por la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana anualmente. Así, la relación por años está expresada en la tabla siguiente:

Tabla 15. Distribución de nacimientos en las distintas comarcas de la provincia de Alicante.

Comarca	2008	2009	2010	2011	Total
Marina Alta	1.596	1.456	1.341	1.631	6.024
Comtat-Alcoia	1.317	1.185	1.167	1.074	4.743
Marina Baixa	1.468	1.261	1.183	1.462	5.374
Alta Vinalopó	1.916	1.698	1.644	1.539	6.797
Alacantí	7.156	6.650	6.312	5.879	25.997
Baix Vinalopó	3.288	2.984	3.069	3.156	12.497
Vega Baja	3.397	2.998	2.936	2.743	12.074

4.2. INCIDENCIA GLOBAL DE TSH ≥ 5 μ UI/ml

El número total de niños recibidos y analizados durante los cuatro años del estudio (2008-2011) ha sido de 75292, de los cuales el número de niños que presentaron en el primer análisis un valor de TSH ≥ 5 μ UI/ml ha sido de 2991, lo cual indica una incidencia global del 3,97%.

De los niños que han presentado un valor de TSH ≥ 5 μ UI/ml, han sido diagnosticados de hipotiroidismo congénito durante este periodo de tiempo 37, lo cual da una incidencia de 1/2035, correspondiendo 13 (34%) al sexo masculino y 25 (66%) al femenino.

Descartando los casos diagnosticados de hipotiroidismo congénito, la media del valor de TSH para todos los niños con TSH ≥ 5 μ UI/ml ha sido de 6,5 (SD 1,6) y mediana 6,0 μ UI/ml. Con una distribución que se presenta en la figura siguiente:

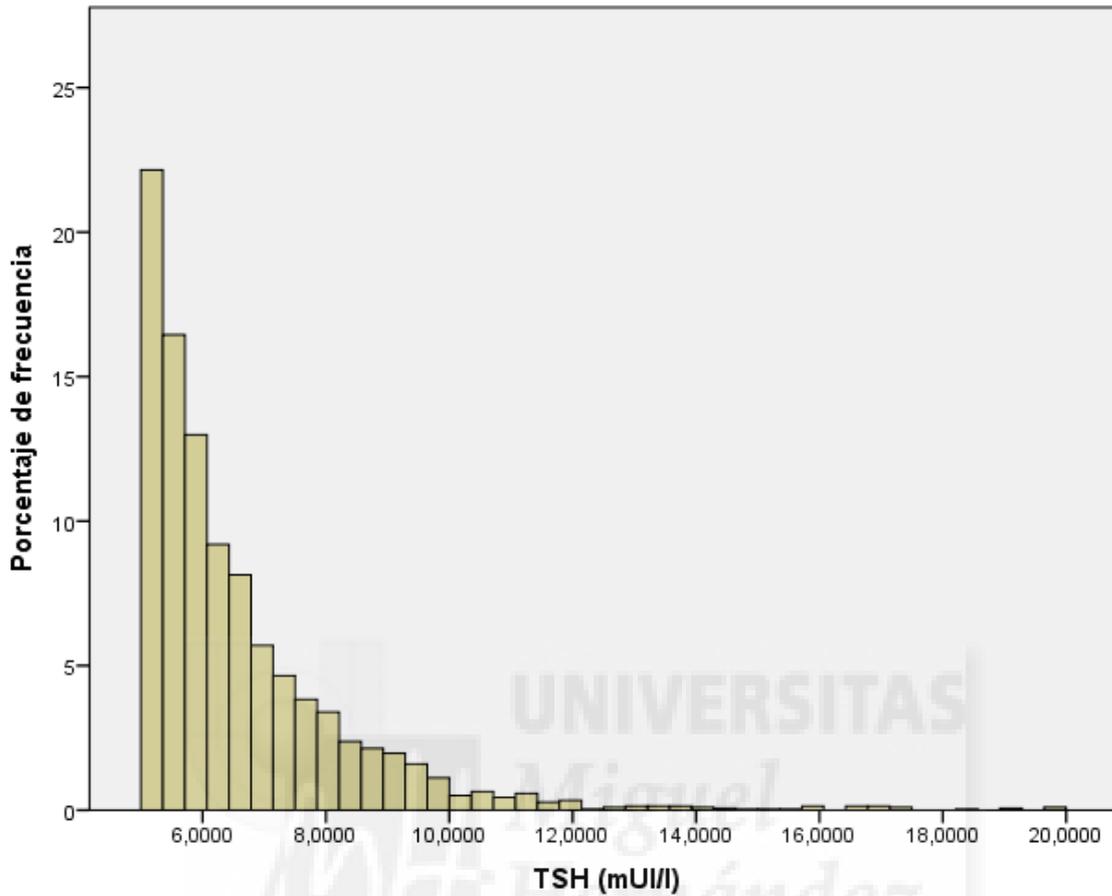


Figura 17. Distribución de las muestras con TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$.

4.3 TEMPORALIDAD DE LA INCIDENCIA

Se ha calculado la incidencia de niños con análisis de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ mensualmente, comparándolo con el número total de muestras analizadas en cada mes, estando expresados dichos datos en la tabla siguiente:

Tabla 16. Número de niños que presentan TSH ≥ 5 μ UI/ml distribuidos según mes y año de nacimiento.

	2008		2009		2010		2011		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
enero	36	2,28	45	2,75	57	3,58	104	7,23	242	3,88
febrero	31	1,88	40	2,88	74	5,45	88	6,49	233	4,05
marzo	74	4,83	58	3,65	53	3,54	87	5,70	272	4,43
Abril	40	2,26	41	2,91	56	4,10	57	4,23	194	3,29
mayo	55	3,29	50	3,29	61	4,41	70	5,20	236	3,99
Junio	36	2,45	38	2,59	61	4,32	66	4,71	201	3,50
Julio	34	1,84	63	3,83	51	3,27	68	4,66	216	3,32
agosto	37	2,10	38	2,35	49	3,14	103	6,32	227	3,45
septiembre	30	1,70	36	2,09	65	3,98	61	3,87	192	2,87
octubre	34	1,81	39	2,39	68	4,10	83	5,29	224	3,32
noviembre	40	2,41	41	2,63	85	5,20	76	5,06	242	3,81
diciembre	76	4,06	78	4,62	114	6,51	91	6,42	359	5,34
Total	548	2,68	577	3,06	826	4,49	954	5,43	2.905	3,86

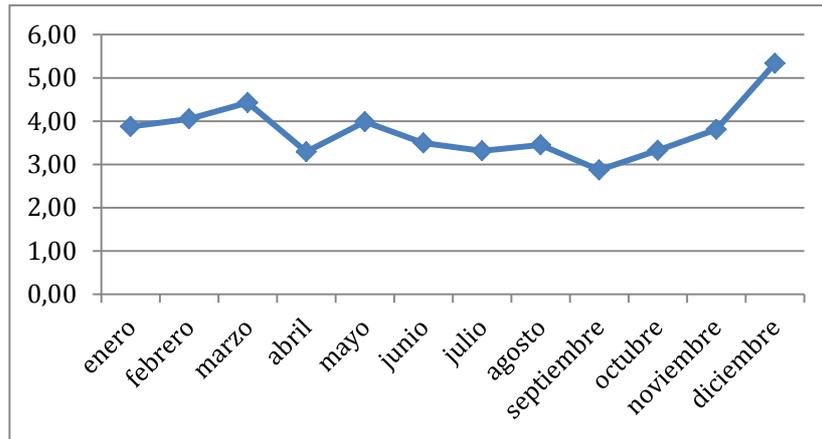


Figura 18. Evolución del porcentaje medio mensual de la incidencia de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ durante los años 2008-2011.

Representando las incidencias globales del cada año se obtiene la figura siguiente:

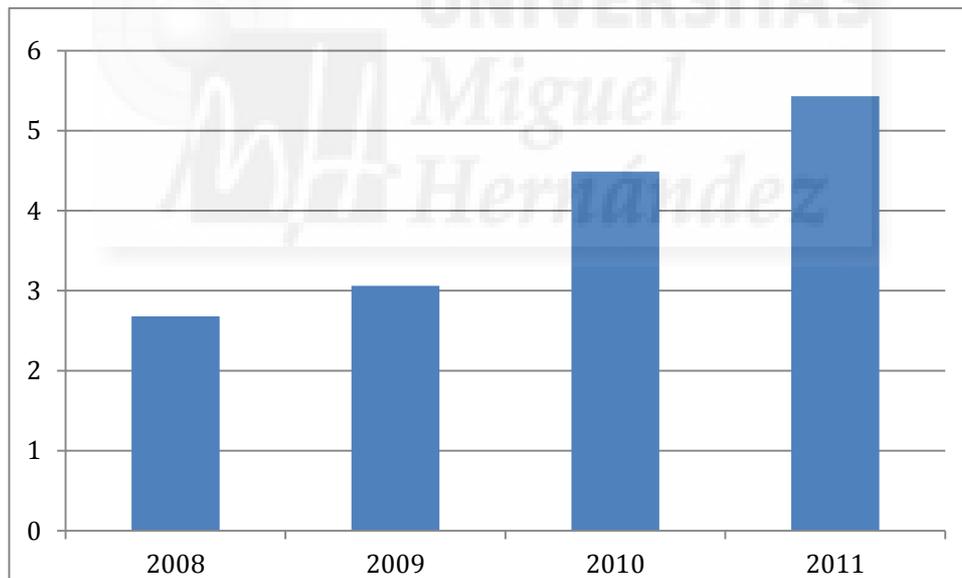


Figura 19. Evolución durante 2008-2011 de la incidencia anual de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$.

4.4. EL SEXO COMO FACTOR DE RIESGO

A partir de los datos obtenidos y de la totalidad de recién nacidos se pueden calcular las incidencias para niños y niñas, valores que está expresados en la tabla siguiente:

Tabla 17. Incidencia de TSH ≥ 5 μ UI/ml según sexo.

sexo	TSH ≥ 5 μUI/ml	Total RN	Incidencia (%)
Niños	1766	38248	4,62
Niñas	1225	37044	3,39

Calculando la odds ratio de los niños respecto a niñas se obtiene que la distribución es distinta significativamente ($p < 0,000$, test Chi cuadrado) y una odds ratio de 1,41 con un IC (95%) de 1,31-1,52.

4.5 LA PREMATURIDAD COMO FACTOR DE RIESGO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Del total de nacimientos en la Provincia de Alicante, 75.292 niños durante el periodo analizado, 2008-2011, han sido pretérminos según los criterios establecidos, un total de 5295,

de los cuales 812 RNMPT y 4483 RNPT, de ellos presentan valores de TSH ≥ 5 μ UI/ml los expresados en la siguiente tabla:

Tabla 18. Incidencia de TSH ≥ 5 μ UI/ml según el grupo de edad gestacional.

Recién nacidos	TSH	Total RN	Incidencia
	≥ 5 μUI/ml		(%)
RNMPT	42	812	5,17
RNPT	370	4483	8,25
RNT	2404	69997	3,43
TOTAL	2816	75292	3,74

Calculando las Chi cuadrado de las distribuciones y las Odds Ratio respecto a los recién nacidos a término se obtienen los valores de la tabla siguiente:

Tabla 19. Odds ratio (IC 95%) de los grupos de RNMPT y RNPT frente a RNT.

RNT vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
RNMPT	1,46	1,00-1,96	0,051
RNPT	2,76	2,47-3,10	0.000

4.6. EL ORIGEN DE LA MADRE

Las características del grupo de estudio según origen de la madre presentan los valores de media, desviación estándar (SD) y mediana de la tabla siguiente:

Tabla 20. Incidencia de TSH ≥ 5 μ UI/ml según origen de la madre.

	TSH	Total RN	Incidencia	TSH
	≥ 5 μUI/ml		(%)	< 5 μUI/ml
España	2022	55847	3,62	53825
Resto Europa	392	5805	6,75	5413
África N	272	5300	5,13	5028
África S	22	669	3,29	647
América	163	6330	2,58	6167
Asia	94	1267	7,42	1173

Calculando las odds ratio respecto a los nacidos de madre española de origen, se obtienen los datos de la tabla siguiente:

Tabla 21. Odds ratio (IC 95%) de los grupos de madres de origen fuera de España frente a las madres españolas.

España vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
Origen madre			
Resto Europa	1,93	1,72-2,16	0,000
África N	1,45	1,26-1,65	0,000
África S	0,90	0,59-1,39	Ns
América	0,70	0,60-0,83	0,000
Asia	2,17	1,76-2,69	0,000

4.7. EDAD DE LA MADRE

Tabla 22. Incidencia de TSH ≥ 5 mUI/l según edad de la madre.

Edad madre	<20 a	≥ 20 y <30 a	≥ 30 y <40 a	≥ 40 a
Total RN	1701	24064	46604	2844
TSH ≥ 5 μ UI/ml	89	1001	1741	121
Incidencia %	5,23	4,16	3,74	4,25

A partir de estos datos se han calculado las odds ratio respecto a las madres más jóvenes, así:

Tabla 23. Odds ratio (IC 95%) de los grupos de edad de las madres.

OR <20 años vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
≥ 20 y < 30	0,79	0,63-0,98	0,034
≥ 30 y < 40	0,70	0,57-0,88	0,001
> 40	0,81	0,61-1,07	ns



4.8. LA COMARCA DE RESIDENCIA

Tabla 24. Incidencia de TSH ≥ 5 mUI/l según comarca de residencia de la madre.

	2008			2009			2010			2011			Total
Comarca	RN	TSH ≥ 5 mUI/l	%	RN	TSH ≥ 5 mUI/l	%	RN	TSH ≥ 5 mUI/l	%	RN	TSH ≥ 5 mUI/l	%	%
Marina Alta	1596	30	1,88	1456	49	3,36	1341	36	2,68	1631	165	10,12	4,65
Comtat-Alcoia	1317	25	1,9	1185	12	1,01	1167	19	1,63	1074	9	0,84	1,37
Marina Baixa	1468	84	5,72	1261	65	5,15	1183	85	7,19	1462	115	7,87	6,49
Alt-Mitja Vinalopó	1916	113	5,9	1698	103	6,06	1644	107	6,51	1539	70	4,55	5,78
L' Alacantí	7156	91	1,27	6650	78	1,17	6312	94	1,49	5879	61	1,04	1,25
Baix Vinalopó	3288	58	1,76	2984	82	2,75	3069	150	4,89	3156	132	4,18	3,38
Baix Segura	3397	137	4,03	2998	173	5,77	2936	324	11,04	2743	361	13,16	8,24

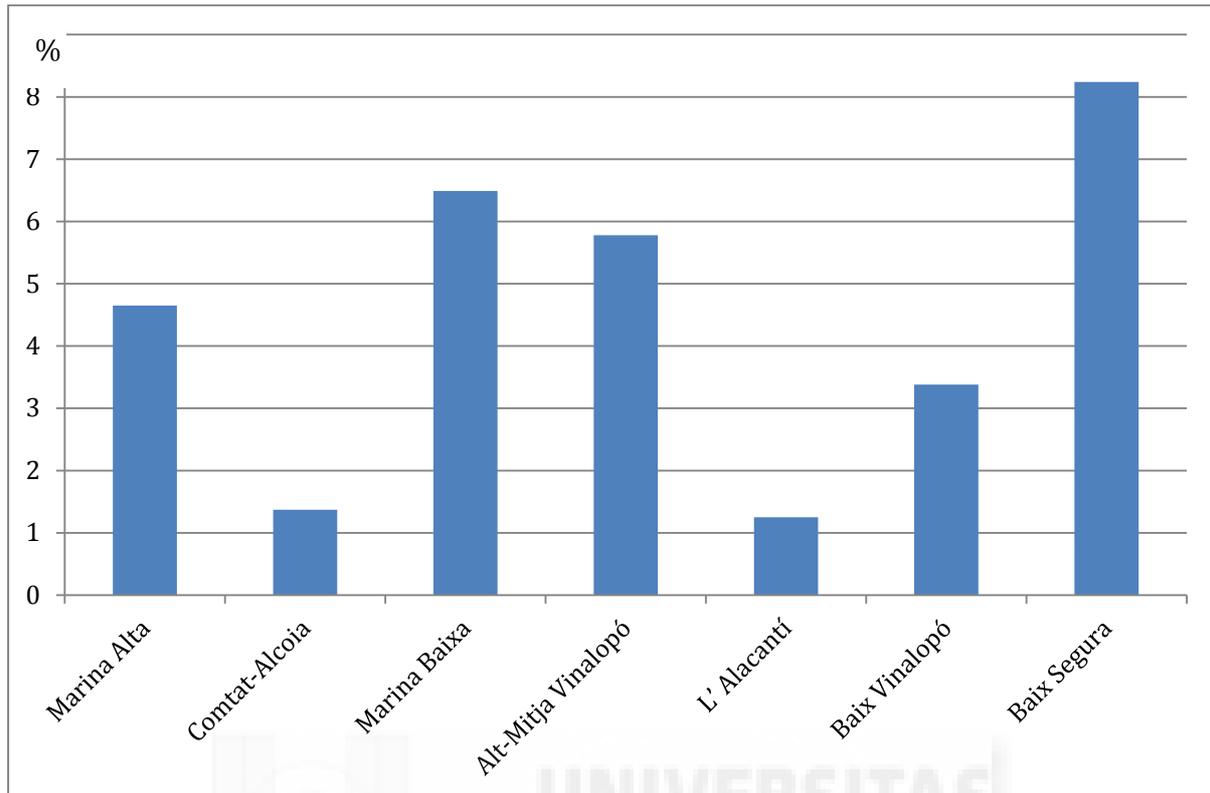


Figura 20. Incidencias de niños con $TSH \geq 5 \mu UI/ml$ según comarca de residencia de las madres en los años 2008-2011.

Calculando las Odds ratio de los cuatro años analizados por comarca y respecto a la que parece tener menor incidencia, comarca de l'Alacantí, se obtienen los datos siguientes:

Tabla 25. Odds ratio (IC 95%) de los recién nacidos según comarca en la que vive la madre.

L'Alacantí vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
Marina Alta	3,86	3,28-4,54	0,000
Comtat-Alcoia	1,10	0,84-1,44	ns
Marina Baixa	5,50	4,72-6,42	0,000
Alt-Mitja	4,86	4,19-5,65	0,000
Vinalopó			
Baix Vinalopó	2,77	2,39-3,21	0,000
Vega Baja	7,12	6,27-8,08	0,000

4.9. POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO, VARIABLE A VARIABLE

Hasta aquí se ha ido estudiando la posible incidencia de las variables sexo, prematuridad, origen de la madre, edad de la madre y comarca de residencia, pero a su vez algunas de estas variables pueden estar condicionadas entre sí, como muestra la siguiente figura:

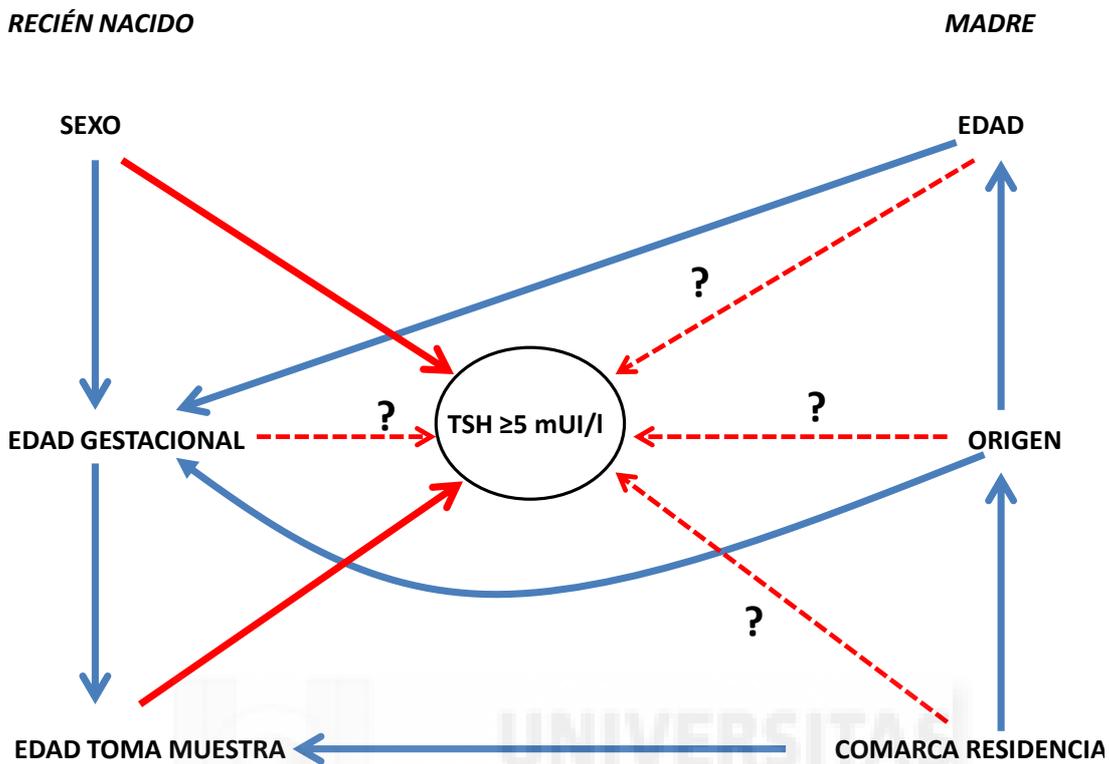


Figura 21. Posibles factores del niño y la madre que pueden influir en valor de TSH ≥ 5 $\mu\text{UI/ml}$.

Para la eliminación de factores que pueden interferir es necesario considerar que el tamaño de los grupos se va a reducir, por lo tanto es posible realizarlo únicamente con algunas variables. Así, no se ha podido disponer de la distribución en los recién nacidos con TSH < 5 $\mu\text{UI/ml}$ según la comarca de residencia de la madre de las demás variables, que se sabe están relacionadas, como el origen de la madre y la edad a la toma de la muestra.

4.9.1. Eliminación de variables que podrían influir sobre el sexo

Las características del grupo de estudio según sexo presentan los valores de media, desviación estándar (SD) y mediana de la tabla siguiente:

Tabla 26. Media, desviación estándar y mediana de las variables continuas en los niños con $TSH \geq 5 \mu UI/ml$ según sexo.

	niños	niñas	P (Test U Mann-Whitney)
TSH (mUI/l)	6,5(1,6)6,0	6,5(1,6)6,0	Ns
EG (semanas)	38,9(1,9)39,0	38,9(2,0)39,0	Ns
Edad RN (días)	2,9(1,7)3,0	3,1(2,0)3,0	Ns
Edad madre (años)	30,8(5,3)31,0	30,6(5,6)31,0	Ns

Del mismo modo se presentan las variables cualitativas en las tablas siguientes:

Tabla 27. Porcentajes de origen de la madre en los niños con TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según sexo.

	niños	niñas
España	67,9	68,6
Resto Europa	12,7	13,9
África N	9,1	9,3
África S	0,9	0,6
América	6,0	4,8
Asia	3,4	2,8

Test Chi cuadrado de Pearson: ns

Tabla 26. Porcentajes del lugar de residencia de los padres de los recién nacidos con TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según sexo.

	niños	niñas
Marina Alta	10,0	10,0
Comtat-Alcoia	2,3	2,6
Marina Baixa	12,4	11,8
Alt-Mitja Vinalopó	13,2	14,9
L' Alacantí	11,7	11,0
Baix Vinalopó	15,2	14,8
Vega Baja	35,3	34,9

Test Chi cuadrado de Pearson: ns

A partir de los datos obtenidos en los apartados anteriores y dado que no hay ninguna variable que interfiera con el sexo, se confirma que éste tiene una influencia clara sobre los

valores de TSH, siendo la única variable de las estudiadas que se muestra absolutamente independiente de las demás.

4.9.2. Eliminación de posibles interferencias en los grupos de edad gestacional

Las características del grupo de estudio según edad gestacional presentan los valores de media, desviación estándar y mediana de la tabla siguiente:

Tabla 28. Media, desviación estándar y mediana de las variables continuas en los niños con $TSH \geq 5 \mu UI/ml$ según grupo de edad gestacional.

	RNMPT	RNPT	RNT	p (test K-W)
TSH ($\mu UI/ml$)	6,9(2,0)6,0	6,5(1,5)6,0	6,5(1,6)6,0	ns
Días toma muestra	8,5(5,9)6,0	3,3(2,1)3,0	2,9(1,4)3,0	0,000

Del mismo modo se presentan las variables cualitativas en las tablas siguientes:

Tabla 29. Porcentajes de origen de la madre en los niños con TSH ≥ 5 mUI/l según grupo de edad gestacional.

	RNMPT	RNPT	RNT
España	65,9	74,8	67,7
Resto Europa	2,4	12,7	13,6
África N	9,8	5,7	9,5
África S	0	0,5	0,7
América	4,9	5,4	5,5
Asia	17,1	3,5	3,0

Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,0001$

Tabla 30. Porcentajes del lugar de residencia de los padres de los recién nacidos con TSH ≥ 5 mUI/l según grupo de edad gestacional.

	RNMPT	RNPT	RNT
Marina Alta	2,6	5,9	11,2
Comtat-Alcoia	5,3	1,1	2,5
Marina Baixa	10,5	14,4	11,4
Alt-Mitja Vinalopó	5,3	14,9	14,3
L' Alacantí	15,8	16,3	10,5
Baix Vinalopó	42,1	14,1	13,7
Vega Baja	18,4	33,3	36,4

Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,0001$

Con el fin de establecer la posible realidad de la repercusión de la edad gestacional en los valores de TSH es necesario unificar los grupos de edad gestacional frente a origen de las madres y edad de las mismas, ya que la edad gestacional depende de la edad de la madre y del origen de la misma. No es posible por lo apuntado previamente eliminar la influencia de la comarca de residencia, pero se considera que las variaciones de la tabla 30 son debidas a la diferencia de servicios asistenciales en las diferentes áreas.

a) Madres españolas

Se ha efectuado el estudio de los grupos de edad gestacional frente a las madres españolas únicamente. Los datos obtenidos están expresados en la tabla siguiente:

Tabla 31. Incidencia de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según el grupo de edad gestacional en madres españolas únicamente.

Recién nacidos	TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$	Total RN madre española	Incidencia (%)
RNMPT	30	581	5,16
RNPT	270	3347	8,07
RNT	1617	51868	3,12
TOTAL	1917	55796	3,44

Y gráficamente en la figura siguiente:

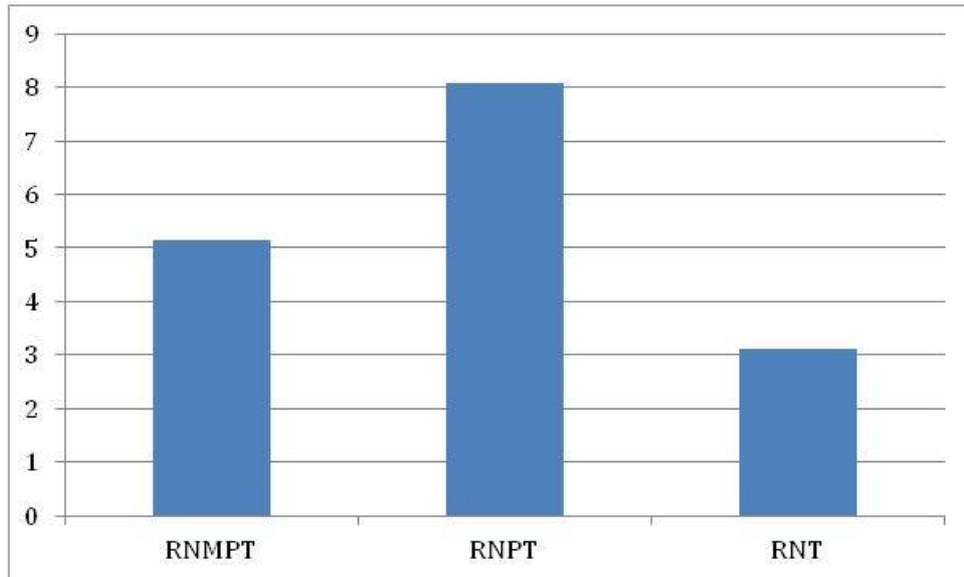


Figura 22. Incidencia de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según el grupo de edad gestacional en madres españolas únicamente.

Y calculando las Chi cuadrado de las distribuciones y las Odds ratio respecto a los recién nacidos a término, se obtienen los valores de la siguiente tabla:

Tabla 32. Odds ratio (IC 95%) de los grupos de RNMPT y RNPT frente a RNT en recién nacidos de madres españolas únicamente.

RNT vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
RNMPT	1,69	1,17-2,48	0,005
RNPT	2,73	2,39-3,12	0.000

b) Madres españolas del grupo de edades comprendidas entre 20-40 años

Se ha escogido este rango de edades de las madres, al ser el intervalo en el que el riesgo de prematuridad es el menor y además igual entre subgrupos.

Tabla 33. Incidencia de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según el grupo de edad gestacional en madres españolas de edades comprendidas entre 20-40 años.

Recién nacidos	TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$	Total RN madre española 20-40 años	Incidencia (%)
RNMPT	28	520	5,38
RNPT	244	3052	7,99
RNT	1513	49274	3,07
TOTAL	1785	52846	3,38

Calculando Chi cuadrado y Odds ratio respecto a los recién nacidos a término se obtienen los valores expresados en la tabla siguiente:

Tabla 34. Odds ratio (IC 95%) de los grupos de RNMPT y RNPT frente a RNT en recién nacidos de madres españolas en edad entre 20-40 años.

RNT vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
RNMPT	1,80	1,22-2,64	0,002
RNPT	2,74	2,38-3,16	0.000

4.9.3. Eliminación posibles interferencias en los grupos de edad de la madre

Las características del grupo de estudio según edad de la madre presenta los valores de media, desviación estándar (SD) y mediana de la tabla siguiente:

Tabla 35. Media, desviación estándar y mediana de las variables continuas en los niños con $TSH \geq 5$ mUI/l según grupo edad de la madre.

	<20 a	20-29 a	30-39 a	≥40 a	p (K-W)
Edad madre (años)	17,8(1,4)18,0	25,8(2,6)26,0	33,7(2,6)33,0	41,4(1,7)41,0	0,000
TSH (mUI/l)	6,7(1,5)6,0	6,5(1,6)6,0	6,5(1,6)6,0	6,3(1,4)6,0	ns
EG (semanas)	39,1(2,0)40,0	39,2(2,0)40,0	38,8(2,0)39,0	38,7(1,7)39,0	0,000
Edad RN (días)	3,0(1,7)3,0	2,9(1,4)2,0	3,1(2,0)3,0	3,2(2,5)3,0	0,002

Del mismo modo se presentan las variables cualitativas en las tablas siguientes:

Tabla 36. Porcentajes de sexo de los niños con $TSH \geq 5$ mUI/l según grupo de edad de las madres.

	<20 a	≥20 y <30 a	≥30 y <40 a	≥40 a
niños	58,8	54,7	62,0	60,3
niñas	42,0	43,3	38,0	39,7

Test Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,003$

Tabla 37. Porcentajes de origen de la madre de los niños con TSH ≥ 5 mUI/l según grupo de edad de las mismas.

	<20 a	≥ 20 y <30 a	≥ 30 y <40 a	≥ 40 a
España	54,6	56,7	75,7	62,6
Resto Europa	26,1	16,9	10,8	13,0
África N	10,2	14,9	5,7	13,0
África S	0	1,0	0,6	0,9
América	9,1	5,8	5,0	8,7
Asia	0	4,7	2,3	1,7

Test Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,000$

Tabla 38. Porcentajes del lugar de residencia de los padres de los recién nacidos con TSH ≥ 5 mUI/l según grupo de edad de las madres.

	<20 a	≥ 20 y <30 a	≥ 30 y <40 a	≥ 40 a
Marina Alta	4,7	9,2	10,2	11,0
Comtat-Alcoia	3,5	1,1	2,3	3,7
Marina Baixa	9,3	13,1	12,2	17,4
Alt-Mitja Vinalopó	20,9	12,6	13,8	11,9
L' Alacantí	1,2	7,4	11,2	10,1
Baix Vinalopó	11,6	13,6	14,8	19,3
Vega Baja	48,8	43,1	35,6	26,6

Test Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,000$

Para establecer inequívocamente la relación entre incidencias de $TSH \geq 5 \mu UI/l$ y la edad de la madre, se ha realizado el estudio homogenizando los grupos en relación al origen de la madre. El número de recién nacidos que cumplen dichas condiciones están relacionados en la tabla siguiente:

Tabla 39. Incidencia de $TSH \geq 5 \mu UI/ml$ según grupo de edad gestacional y grupo de edad de las madres nacidas en España únicamente.

	< 20 años			20-30 a			30-40 a			> 40 años		
	TSH ≥ 5 $\mu UI/ml$	Total	%	TSH ≥ 5 $\mu UI/ml$	Total	%	TSH ≥ 5 $\mu UI/ml$	Total	%	TSH ≥ 5 $\mu UI/ml$	Total	%
RNMPT	1	17	5,88	7	149	4,70	21	371	5,66	1	44	2,27
RNPT	8	87	9,20	52	843	6,17	192	2209	8,69	17	208	8,17
RNT	36	830	4,34	467	14056	3,32	1046	35218	2,97	54	1764	3,06

Y gráficamente se representan los porcentajes en cada grupo de edad gestacional y edad de la madre:

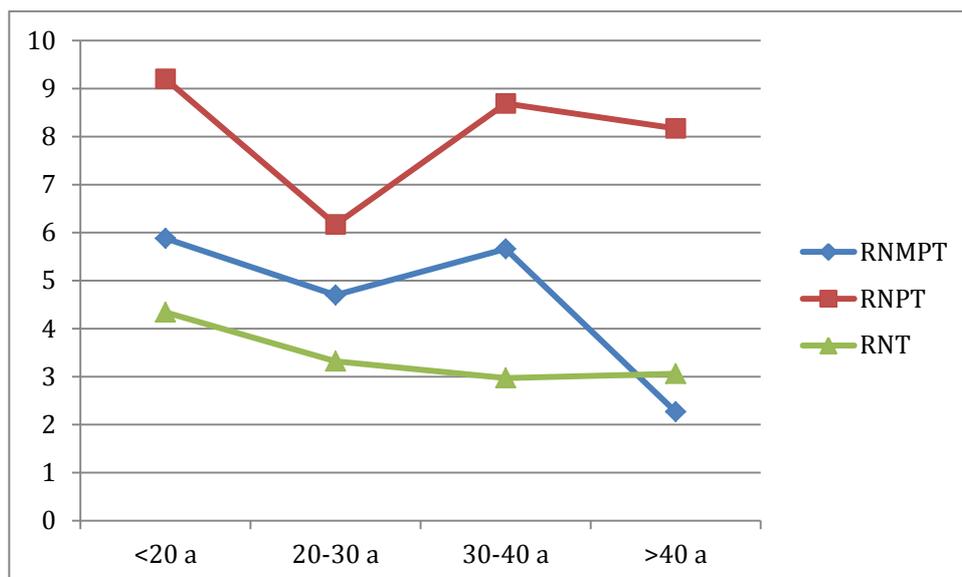


Figura 23. Incidencia de recién nacidos con TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según edad de las madres de origen español.

Y las correspondientes Odds ratio y Chi cuadrado frente al grupo de menor edad se relacionan en la tabla siguiente:

Tabla 40. Odds ratio (IC 95%) de los recién nacidos término (RNT) en los grupos según edad de la madre frente al grupo de las más jóvenes en recién nacidos de madres españolas únicamente.

<20 a vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
20-30 a	0,76	0,54-1,07	Ns
30-40 a	0,68	0,48-0,95	0,025
≥ 40 a	0,70	0,45-1,07	Ns

4.9.4. Eliminación posibles interferencias en el estudio de la incidencia del origen de la madre

Tabla 41. Media, desviación estándar y mediana de las variables continuas en los niños con TSH ≥ 5 mUI/l según origen de la madre.

	España	Resto Europa	Africa N	Africa S	America	Asia	P (Test Kruskal-Wallis)
TSH (μUI/ml)	6,5(1,6)6,0	6,5(1,6)6,0	6,7(1,8)6,0	6,5(1,4)6,0	6,4(1,6)6,0	6,8(1,6)6,1	Ns
EG (semanas)	38,9(2,0)39,0	39,3(1,8)39,0	39,2(1,8)39,0	38,9(1,7)39,0	39,0(2,0)39,0	38,9(2,6)40,0	0,0001
Edad RN (días)	3,1(1,9)3,0	2,8(1,8)2,0	2,9(1,3)3,0	4,2(3,3)3,5	3,1(1,6)3,0	3,2(2,3)3,0	0,0001
Edad madre (años)	31,5(5,0)32,0	29,6(6,1)30,0	28,8(6,1)28,0	30,0(3,4)29,5	30,3(6,0)31,0	28,6(5,0)28,0	0,0001

Del mismo modo se presentan las variables cualitativas en la tablas siguientes:

Tabla 42. Porcentajes de origen de la madre en los niños con TSH \geq 5 mUI/l según comarca de residencia.

	España	Resto Europa	Africa N	Africa S	America	Asia
Marina Alta	9,6	11,6	9,7	0	17,2	7,7
Comtat-Alcoia	2,9	0,3	2,6	0	0,6	1,1
Marina Baixa	12,0	15,0	8,6	10,0	16,6	11,0
Alt-Mitja Vinalopó	18,2	4,0	3,4	5,0	8,3	5,5
L' Alacantí	13,0	6,6	4,9	25,0	14,7	6,6
Baix Vinalopó	15,7	9,0	12,7	40,0	14,0	20,9
Vega Baja	28,7	53,7	58,1	20,0	28,7	47,2

Test Chi cuadrado de Pearson: $p < 0,0001$

Tabla 43. Porcentajes por sexo en los niños con $TSH \geq 5$ mUI/l según origen de la madre.

	España	Resto Europa	Africa N	Africa S	America	Asia
niños	59,2	57,0	58,4	66,7	64,8	65,2
niñas	40,8	43,0	41,6	33,3	35,2	34,8

Test Chi cuadrado de Pearson: ns

Por último, con el fin de eliminar las posibles injerencias tanto de la edad de la madre, como de la edad gestacional en la influencia del origen de la madre en las incidencias de hipertirotropinemia en el recién nacido, se han estudiado las incidencias y las odds ratio de las madres españolas y grupos de edad de las madres en niños a término y de los demás orígenes de las madres con esas mismas condiciones. Los datos están reflejados en las tablas siguientes:

Tabla 44. Incidencia de TSH ≥ 5 mUI/l según edad y origen de la madre en niños a término únicamente.

	< 20 años			20-30 a			30-40 a			> 40 años		
	TSH ≥ 5 μ UI/ml	Total	%	TSH ≥ 5 μ UI/ml	Total	%	TSH ≥ 5 μ UI/ml	Total	%	TSH ≥ 5 μ UI/ml	Total	%
España	36	830	4,34	467	14056	3,32	1046	35218	2,97	54	1764	3,06
Resto Europa	21	176	11,93	138	2399	5,75	151	2687	5,62	14	59	23,73
África Norte	7	186	3,76	125	2399	5,21	80	2152	3,72	12	307	3,91
África Sur	0	0	-	9	441	2,04	7	189	3,70	0	0	-
América	0	232	0	40	2660	1,50	31	2660	1,17	1	393	0,25
Asia	8	67	11,94	45	662	6,80	67	463	14,47	0	0	-

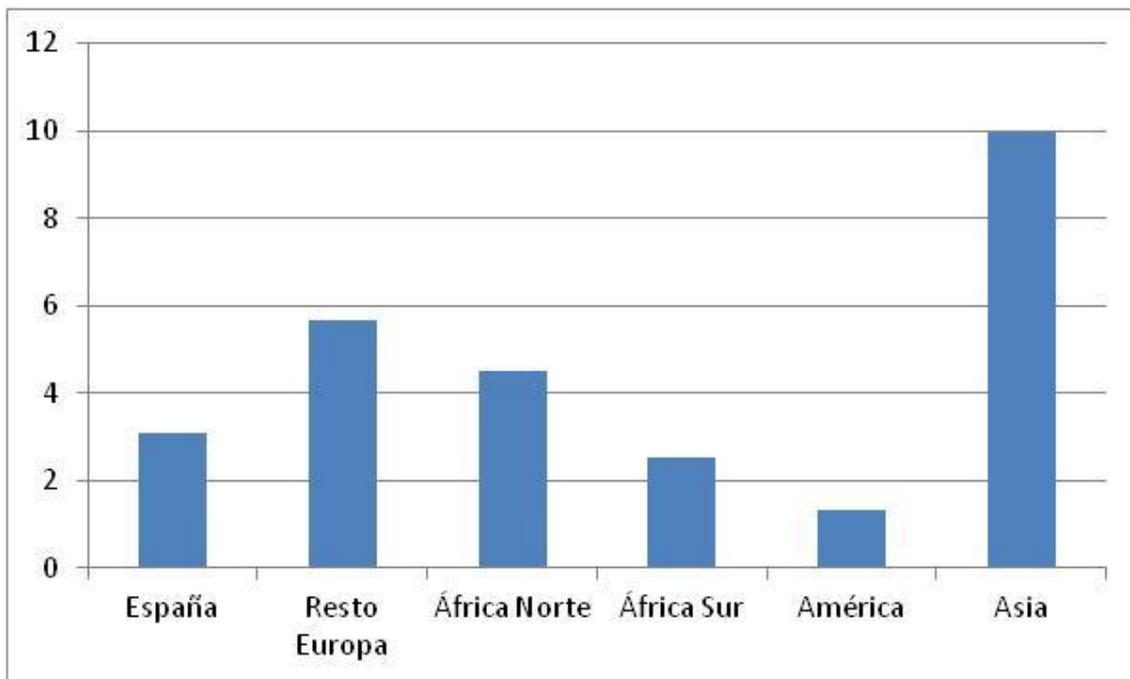


Figura 24. Incidencia de TSH $\geq 5 \mu\text{UI/ml}$ según origen de la madre en RNT y en edades de las madres de 20-40 años.

Y las correspondientes Odds ratio y Chi cuadrado frente al grupo de menor edad se relacionan en la tabla siguiente:

Tabla 45. Odds ratio (IC 95%) de los grupos según origen de la madre frente a las madres españolas en RNT y en edades de las madres de 20-40 años.

España vs	OR	IC (95%)	p (test χ^2)
Resto Europa	1,90	1,67-2,16	0,000
África N	1,49	1,28-1,73	0,000
África S	0,82	0,50-1,35	ns
América	0,43	0,34-0,54	0,000
Asia	3,49	2,85-4,27	0,000





5. DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se han estudiado algunas de las condiciones que podrían influir en los valores de TSH del cribado neonatal de hipotiroidismo congénito establecidos para la población general¹²³, como son el sexo del recién nacido, la prematuridad de éste, la edad de la madre, el origen étnico de la madre y la comarca en la que habitan los progenitores. Variables que pueden influir, como desde hace años está indicado por algunos autores¹²⁴. Se ha realizado mediante un estudio descriptivo de los valores de TSH obtenidos en el cribado neonatal de todos los recién nacidos de la provincia de Alicante y cuyas muestras han sido remitidas al Laboratorio de Cribado Neonatal del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), durante un periodo de 3 años, de 2008 a 2011, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos, sin ninguna intervención ni modificación sobre las variables establecidas, de forma totalmente anónima, utilizándose únicamente los datos de forma estadística. Todas las muestras analizadas lo fueron cumpliendo todos los criterios de calidad preanalítica establecidos en la bibliografía¹¹⁴⁻¹¹⁶. Además, la toma de muestras se realizó en las consultas de enfermería pediátrica especializada o en las unidades de neonatos de los hospitales de la provincia, siempre por profesionales con formación específica para esta tarea, minimizándose los casos con muestras insuficientes, mala impregnación o mala calidad en la muestra por diversos motivos.

Se ha partido de una muestra total de 75.292, con la que, teniendo en cuenta que la variable a comparar es la incidencia de recién nacidos con valor de $TSH \geq 5 \mu\text{UI/ml}$, se han realizado grupos según las distintas variables analizadas (sexo del recién nacido, grupo de edad gestacional, edad de la madre, país de origen y comarca en la que habitan sus padres), con el fin de poder analizar la posible repercusión en dicha incidencia de cada una de dichas variables. Del mismo modo se realizaron subgrupos combinándolas, con el fin de eliminar incidencias cruzadas.

Dado que los datos de la muestra total son utilizados en algunas de las variables estudiadas y aquellos que son extraídos del grupo control se asemejan completamente a los de la Comunidad Valenciana o de la propia provincia de Alicante de otros estudios, se pueden considerar válidos los resultados obtenidos.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Para justificar la interpolación de los resultados del presente estudio a la población general de la provincia de Alicante y su semejanza a lo que se podría esperar en otras poblaciones, se ha comparado la muestra estudiada con otras poblaciones semejantes. Así:

5.1.1. Prematuridad

Aunque no es objetivo de esta memoria el estudio de las características de la población de recién nacidos de la provincia de Alicante, se observa una gran similitud de la población estudiada con las características de poblaciones semejantes descritas en la bibliografía^{125,126}. Así, el porcentaje de niños prematuros está acorde con otros periodos de tiempo en la misma población¹²⁷ y en otras poblaciones¹²⁸, siendo de alrededor del 7%.

5.1.2. Sexo

Respecto a la distribución de la muestra por sexo, ésta es homogénea, siendo común el pequeño incremento en porcentaje de niños frente al de niñas como ya ha sido

observado en los últimos años en otros estudios¹²⁹, incluso en esta misma población^{130,131}.

5.1.3. Edad del niño a la toma de la muestra

Con respecto a la adecuación de la muestra en función de los días de vida en la extracción, el 90,4% siguió la recomendación del Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la Comunitat Valenciana de obtener la muestra entre el 2º-7º día de vida. La TSH es conveniente tomarla pasadas las 48 horas de vida para eliminar el incremento inmediato postnatal y lo más pronto posible para actuar con los positivos cuanto antes^{132,133}. En el presente estudio, se han eliminado las muestras tomadas el mismo día del nacimiento con el fin de evitar valores elevados por el proceso fisiológico de elevación postparto.

5.1.4. Edad de la madre

El grupo estudiado sigue porcentajes análogos a los descritos en la generalidad de nacimientos de la provincia en relación a la edad materna¹²⁷, siendo por tanto ampliable a la población general.

5.1.5. Origen de la madre

La mayoría de los nacimientos, 74,24%, ha sido de madres españolas, siendo después en el orden de frecuencia: América (8,42%), Resto de Europa (7,71%), África del Norte (6,68%), y muy alejadas las cifras de Asia (1,69%) y África del Sur (0,89%).

Estos datos se correlacionan con los aportados por la Consellería de Sanidad para estos años en la Comunidad Valenciana⁶⁷.

5.1.6. Comarca de residencia

El porcentaje de nacimientos de cada comarca presente en este estudio, es representativo de la muestra, ya que es acorde con los datos proporcionados por la Consellería de Sanidad. Siendo la comarca con mayor número de nacimientos anuales L'Alacantí, seguida de Baix Vinalopó, Vega Baja (Bajo Segura), Alt Vinalopó, Marina Alta, Marina Baixa y Comtat-Alcoiá, por este orden.

5.2. INCIDENCIA GLOBAL DE $TSH \geq 5\mu UI/ml$

Para dar respuesta al primer objetivo " Determinar el porcentaje de niños de la provincia de Alicante con valores de TSH neonatal $\geq 5 \mu UI/ml$ ". Respecto al número de hipotiroidismo congénito, la provincia de Alicante durante los años 2008-2012 presentó una incidencia de 1/1.991¹³⁴, la cual está en valores superiores a las incidencias globales para España en el año 2005 de 1/2.000¹³⁵ y los datos acumulados desde el inicio del cribado hasta el año 2012 dan una incidencia de recién nacidos detectados de hipotiroidismo congénito de 1/2.334⁵⁶. Los datos de la provincia de Alicante son algo superiores durante el periodo del presente estudio a los datos acumulados para toda España. Este hecho hace interesante analizar las posibles causas de este aumento y pertinente el objetivo del presente trabajo de incidir sobre la presencia de valores subclínicos de TSH. Los casos de hipotiroidismo congénito detectados han sido eliminados de este estudio, analizándose únicamente aquellos niños con valores de TSH $\geq 5\mu UI/ml$ que no cumplen los criterios de hipotiroidismo congénito, obteniéndose una incidencia de hipertirotrópinemia no hipotiroidismo del 3,97%

De acuerdo con estos criterios y según lo marcado por la OMS, el conjunto de la provincia de Alicante tiene un déficit leve de ingesta de yodo según el porcentaje de $TSH \geq 5\mu UI/ml$ en recién nacidos. Estos valores son algo más elevados que en el resto de la Comunidad Valenciana en los años 2004-2006 de 1,4-2,6%¹³⁶ y con una gran diversidad de valores en el orden de ingesta leve de yodo en toda España¹³⁷.

5.3. TEMPORALIDAD MENSUAL

Parece que hay un pequeño incremento en los meses de invierno, aunque éste es mínimo. Hay que tener en cuenta que la provincia de Alicante tiene un clima mediterráneo, con mínimas fluctuaciones de la temperatura, que además se moderan todavía más en la climatización hospitalaria, disminuyendo el efecto de la temperatura ambiente sobre la TSH del neonato, al igual que otros parámetros del cribado neonatal como la tripsina inmunorreactiva utilizada en el cribado de fibrosis quística que sufre dichas variaciones estacionales, mínimas en la provincia de Alicante¹³⁸. Las hormonas tiroideas junto con el sistema nervioso simpático están implicadas en gran medida en la regulación de la homeotermia. Ante situaciones de frío la termogénesis se activa por el sistema nervioso simpático y se modula por las hormonas tiroideas. La MDI-II desempeña un papel crítico, al modular la conversión de T3, que activa los mecanismos de termogénesis¹³⁹. Ante exposiciones al frío en un primer momento aumenta la concentración TSH para una mayor síntesis de T3 y posteriormente, cuando las concentraciones de T3 son altas, disminuye la TSH¹⁴⁰, especialmente en exposiciones largas al frío¹⁴¹.

La variación creciente en los cuatro años del estudio no tiene en principio, una explicación objetivada. Merecería un estudio a largo plazo para confirmar dicho incremento.

5.4. SEXO DEL RECIÉN NACIDO COMO FACTOR DE RIESGO

En relación al objetivo "Valorar el sexo como factor de riesgo de hipertirotropinemia neonatal". En contra de lo establecido para el hipotiroidismo congénito, de una relación niña/niño de 3/1^{57,142-145}, se observa que el déficit de yodo que provoca la elevación de TSH en los recién nacidos (sin llegar a cifras de hipotiroidismo congénito) es mayor en los niños que en las niñas, con una Odds Ratio de 1,4. Las causas de esta diferencia en valores mayores entre los niños que las niñas recién nacidos no ha sido documentada, pero han sido también observadas en niños pretérmino en esta población frente a niñas¹³⁴, y documentadas en la edad pediátrica¹⁴⁶ y acrecentándose en la adolescencia y edad adulta¹⁴⁷.

5.5. PREMATURIDAD COMO FACTOR DE RIESGO

Con el objetivo "Conocer si la prematuridad incide sobre la hipertirotropinemia neonatal". Se ha visto que los recién nacidos que menor riesgo tienen de presentar hipotiroidismo subclínico son los recién nacidos a término, teniendo los otros grupos factores de riesgo superior y en el caso de la RNPT hasta de 2,8 veces mayor ($p < 0.001$) siendo casi significativo para los RNMP, quizás por el bajo número relativo de los mismos en el estudio. Este hecho puede explicarse por la inmadurez de su función tiroidea, que hace que las concentraciones de hormonas tiroideas y de TSH sean diferentes. La inmadurez del RNPT, causa de esta diferencia de concentración, se manifiesta en una pérdida de T4 materna, una respuesta termogénica menos eficiente, la inmadurez del eje HHT, una menor reserva tiroidea y un metabolismo tiroideo fetal persistente²¹. En el RNPT se dan además una serie de situaciones como la predisposición al síndrome del eutiroides enfermo, la hipotiroxinemia transitoria del prematuroo la hipertirotropinemia transitoria que dificultan la interpretación de las pruebas de valoración de la función tiroidea. Además los RNP poseen una mayor incidencia de HC que los RNT^{47,148}. Estas razones hacen que la interpretación de estos valores sea más complicada y se deban de repetir las pruebas en los niños pretérmino¹²⁸.

5.6. ORIGEN DE LA MADRE COMO FACTOR DE RIESGO

Sobre el objetivo "Evaluar la incidencia de la hipertirotropinemia neonatal según origen étnico de la madre". Claramente hay dos orígenes de las madres (Resto de Europa y Asia) cuyas incidencias son superiores a las españolas y las de origen americano claramente inferior. Buscar bibliografía. Aunque son residentes en la provincia de Alicante, los inmigrantes mantienen sus costumbres alimenticias. Sería importante indagar sobre dichos hábitos que, de alguna manera, hacen que las madres de origen americano, sobre todo, protejan del hipotiroidismo subclínico y por el contrario, las de origen asiático y resto de Europa, tengan un factor muy superior al de las españolas.

5.7. EDAD DE LA MADRE COMO FACTOR DE RIESGO

En relación al objetivo "Determinar si la edad de la madre es un factor de riesgo para el aumento de TSH neonatal". La incidencia de valores de TSH $\geq 5\mu\text{UI/ml}$ presenta una variación entre los grupos de madres según su edad, presentando el mayor porcentaje entre las mujeres menores de 20 años, con odds ratios de los demás grupos de alrededor de 0,8 frente a las más jóvenes, con diferencias que son significativas. En estudios nutricionales se observa que las mujeres jóvenes siguen dietas poco adecuadas con carencia de algunos micronutrientes entre ellos el yodo^{77,149}. Esta menor ingesta de yodo puede justificar claramente el incremento entre las madres jóvenes de la situación de hipotiroidismo subclínico.

5.8. INCIDENCIA SEGÚN COMARCAS

Por último, respecto al objetivo "Calcular las incidencias de hipertirotropinemia neonatal según comarca en la que habitan los padres". El yodo es un elemento que se ingiere y depende de la calidad del agua y de los alimentos ingeridos. Se supone, dada la globalización y la proximidad de las comarcas analizadas que la calidad de los alimentos es semejante, por lo que parece que únicamente la calidad del agua puede ser el factor determinante y diferencial entre las comarcas analizadas. Habría que indagar sobre el contenido de yodo de las aguas de consumo públicas de dichas comarcas y si en algún caso son yodadas sistemáticamente.

Las comarcas con menor incidencia son en las que se encuentran las ciudades con mayor población, Alicante, Elche y Alcoy, mientras que las que presentan mayor incidencia son las menos pobladas y algunas de ellas con mayor porcentaje de extranjeros europeos, como las comarcas de la costa. Al no tener datos de orígenes de las madres y comarcas y no ser extrapolables del grupo control, no se puede descartar este factor sobre la influencia de dichas variables sobre las posibles repercusiones cruzadas.

Estas dos posibles influencias, calidad de las aguas públicas y distribución de los orígenes maternos por comarcas merecerían un estudio adicional.

Con los datos aportados parece que las dudas planteadas en la figura 21 se aclaran, excepto con la variable comarca, por lo apuntado previamente, quedando así:

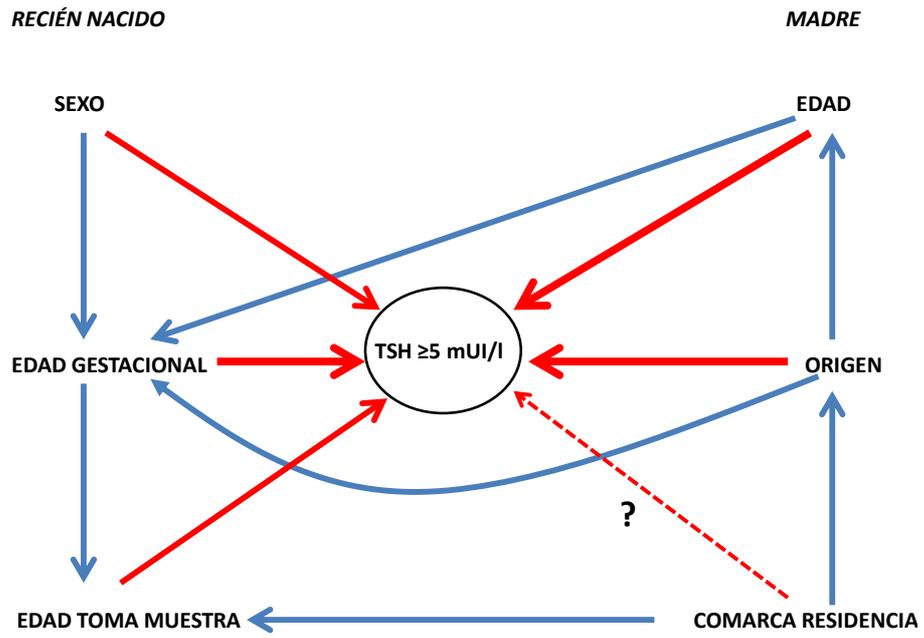
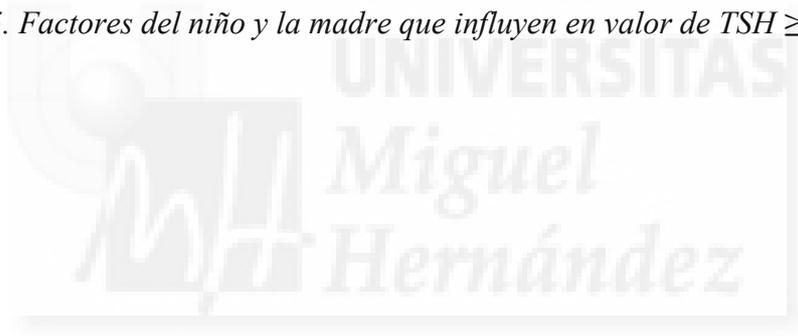


Figura 25. Factores del niño y la madre que influyen en valor de TSH ≥ 5 μ UI/ml .







6. CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

1. La incidencia de recién nacidos con hiperirotropinemia neonatal ($TSH \geq 5 \mu UI/ml$) en la provincia de Alicante es de aproximadamente el 4%, considerándose según criterios de la OMS una zona geográfica con déficit leve de ingesta de yodo.

2. Los niños, al contrario que en el hipotiroidismo, presentan incidencias mayores que las niñas, debido posiblemente a hecho de que los hombres poseen valores superiores en todas las edades de TSH.

3. La incidencia de hipotiroidismo subclínico es mayor entre los niños nacidos pretérmino, debido a la propia inmadurez.

4. El origen de la madre, a pesar de que los recién nacidos nacen en un mismo lugar, es determinante, sobre todo se observa un incremento entre el resto de europeos y los de origen asiático, posiblemente debido a la diferencia de hábitos en la alimentación.

5. Las madres más jóvenes tienen mayor riesgo de tener recién nacidos con valores de TSH elevados, causado quizás por deficiencias nutricionales.

6. Las comarcas de la provincia de Alicante muestran una gran disparidad entre las incidencias encontradas, lo cual puede estar causado por la concentración de yodo en las mismas.

7. Todas las comarcas están dentro de un déficit leve, aunque hay comarcas que duplican las incidencias entre sí.

8. Las comarcas con menor incidencia son las más pobladas y en las que están los tres municipios mayores de la provincia, Alicante, Elche y Alcoy.

9. Posibles diferencias en la alimentación, suministro de agua, diferencias en la inmigración en las diferentes comarcas merecerían un estudio posterior.





7. BIBLIOGRAFÍA



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sadler TW. Embriología médica. 7ª edición. Capítulo 16. Cabeza y Cuello. Pp: 308-9.
2. Riesco G, Santiesteban P. Transportador de iodo (NIS) y su aplicación diagnóstica y terapéutica en diferentes enfermedades. *Endocrinol Nutr* 2008; 55(3):107-10.
3. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª edición. 2012. Volumen 2. Capítulo 341. Trastornos de la glándula tiroides. Pp: 2911-29-62.
4. Mendoza N. Farmacología médica. 1a Edición. 2008, pp:456-7.
5. Elviro Peña R, Iglesias Bolaños P. Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición. Capítulo 8. Hipotiroidismo. 2011. Pp:104-14.
6. Chung JK. Sodium iodide symporter: Its role in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2002; 43:1188-200.
7. Braverman L, Cooper D, Ingbar S. The thyroid a fundamental and clinical text. Ed Lippincott Williams & Wilkins. 2013.
8. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison principios de medicina interna. Vol 2.18a ed. México: McGraw- Hill; 2012.
9. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* 2008; 29(7):898–938.
10. Gatracós E, Gómez R, Nicolaides K, Romero R, Cabero L. Medicina fetal. Ed Panamericana. 2007.
11. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev* 2010; 31(2):139–70.

12. Rosen F, Ezrin C. Embryology of the thyrotroph. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26:1343-5.
13. Larsen WJ, Sherman LS, Potter SS, Scott WJ. *Human Embryology*. 3rd Ed. New York: Churchill Livingstone 2001.
14. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1719-22.
15. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991; 324:532.
16. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-8.
17. Wu SY, Klein AH, Chopra IJ et al. Alterations in tissue thyroxine 5' monodeiodinating activity in the perinatal period. *Endocrinol* 1978; 103:235-9.
18. Kester MHA, De Mena RM, Obregon MJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different area. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3117-28.
19. Richard K, Hume R, Kaptein E et al. Ontogeny of iodothyronine deiodinases in human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2868-74.
20. Koopdonk-Kool JM, DeVijlder JJM, Veenboer GJM et al. Type II and Type III deiodinases in human placenta as a function of gestation age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2154-8.
21. Delbert A. Fisher MD. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol* 2008; 32(6):387-97.
22. Iskaros K, Pickard M, Evans I, et al: Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2620-3.

23. Rajatapiti P, Kester MHA, de Krijger RR et al. Expression of glucocorticoid, retinoid, and thyroid hormone receptors during human lung development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4309-14.
24. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocr Dev* 2007; 10:86.
25. Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal thyroid metabolism; a pluralistic system. *Thyroid* 1994; 4:367-71.
26. Ares S, Pastor I, Quero J, et al. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Paediatr* 1995; 84:58-62.
27. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary- thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10:229-35.
28. Van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H et al. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. *Biochimie* 1999; 81:563-70.
29. Pombo M. Tratado de Endocrinología pediátrica (3.a ed.). Madrid: MacGraw-Hill Interamericana; 2002.
30. Gluckman PD, Sizonenko SV, Bassett NS. The transition from fetus to neonate an endocrine perspective. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 428:7-11.
31. DeZegher F, Vanhold C, van den Berghe G, et al. Properties of thyroid stimulating hormone and cortisol secretion by the human newborn on the day of birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:576-81.
32. Lauro R, De Felice M. Thyroid Gland. En *Endocrinology*. Ed. Leslie J, DeGroot JL, Jameson WB. Saunders Company 2001, 4º ed Vol 2, Part VIII pp:1268-75.
33. Segura R, Web S, Tovar JL, Gausí C. Los minerales y la salud. Plaza y Janés, Barcelona 2000; pp:391.

34. Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 225.
35. Berne-Levy. Fisiología. Ed. Méd. Panamericana, 1986.
36. Vázquez C, Alcaráz F, Garriga M, Martín E, Montagna MC, Ruperto MM, Secos J. Alimentos ricos en Yodo. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. 2006.
37. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press, Washington, DC, 2001.
38. González E, Carmona C, Araya Q, Miranda F, Massardo V, Jiménez R et al. Valores normales de captación de Yodo de 2 y 24 horas. Rev Méd Chile 2008; 136:1288-93.
39. Wengrowicz SE. Enfermedades por deficiencia de Yodo. Alteraciones de la función tiroidea. Grupo de trabajo de Trastornos por Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. 2009.
40. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2012; 25(1-2):13-29.
41. Mayayo E, Santisteban P, Vicens Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma; 2000. pp:647-700.
42. Gruters A, Bieberman H, Krude H. Permanent and transient congenital hypothyroidism. En: Morreale de Escobar G, De Vijlder JJM, Butz S, Hostalek U, eds. The thyroid and brain. 2003. pp: 223-33.
43. Trueba SS, Auge J, Mattei G, Etchevers M, Martonovic J, Czernichow P et al. PAX 8, TITF1, and FOXE 1 gene expression patterns during human development: new

insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis- associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 455-62.

44. Moreno JC, Klootwijk W, Gestel D, Gendie D, Polak M, Grüters A, Visser TJ, DEHAL1 gene mutations cause the iodotyrosine dehalogenase deficiency. *Horm Res* 2005; 64 S1:18.

45. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6453):1171-5.

46. Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6):934-8.

47. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 10;5:17.

48. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP et al. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics* 1979; 63:180.

49. Pharoah PO, Buttfield IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; 1(7694):308-10.

50. Fierro Benitez R, Cazar R, Stanbury JB, Rodríguez P, Garcés F, Fierro Renoy F, Estrella E. Effects on school children of profilaxis of mothers with iodized oil in an area of iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 1998; 11(5):327-35.

51. IAEA. Screening of newborns for congenital hypothyroidism: guidance for developing programmes. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.

52. European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE). Working Group on Congenital Hypothyroidism, Epidemiological Inquiry on Congenital Hypothyroidism in Europe (1985-1988). *Horm Res* 1990; 34:1-3.

53. Sorcini M, Balestrazzi P, Grandolfo ME, Carta S, Giovannelli G. The national register of infants with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Italy. *J Endocrinol Invest* 1993; 16:573–7.
54. Therrell BL. US newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Genet Metab* 2001; 74:64–74.
55. International Atomic Energy Agency (IAEA). Report of the East Asia Project Coordination and Planning Management Meeting, Workshop on congenital hypothyroidism: Quality assurance and validation (RAS 6/32, Tianjin, China 2002), IAEA, Vienna (2002):10-2.
56. AECNE. Programas de Cribado Neonatal. Datos actualizados a diciembre de 2012. www.aecne.es.
57. WHO. National strategy for overcoming micronutrient malnutrition. Report to the Director General, 45th World Health Assembly. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHA 45.33).
58. Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global Iodine Status in 2011 and Trends over the Past Decade. *J Nutr* 2012;142(4):744-50.
59. WHO, March of Dimes, PMNCH, Save the Children. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
60. WHO/UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint statement of the World Health Organization and the United Nations Children’s Fund. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007.
61. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions. Workshop Summary. *Pediatrics* 2010 May;125 Suppl 2:S31-6.
62. Eugène D, Djemli A, Van Vliet G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2696.

63. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91(3):268-77.
64. Simopoulos AP. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SIEM) Genetic screening: programs, principles, and research--thirty years later. Reviewing the recommendations of the Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SIEM). *Public Health Genomics* 2009; 12(2):105-11.
65. Stanescu DE. 50 years ago in *The Journal of Pediatrics*: The development of children with congenital hypothyroidism. A note on early, temporary replacement therapy for 2 goitrous infants. *J Pediatr* 2013; 163(5):1416.
66. Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, Calaciura F, Caruso U, Cesaretti G, et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(3):195-203.
67. Aguado C, Barona C, Carpio ML, Fullana AM, Mas R, Montolio B et al. Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas en la Comunidad Valenciana. Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat. 2011.
68. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ et al. Hypothyroidism during pregnancy. *Can Fam Physician* 2004; 50(Apr):549-51..
69. Henrich J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9):4227-34.
70. Liberman CS, Pino SC, Fang SL, Braverman LE, Emerson CH. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10):3545-9.
71. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30(4):376-408.
72. De Escobar GM, Obregón MJ, Del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* 2007; 10(12A):1554-70.

73. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007; 10(12):1542-6.
74. Azizi F, Smyth P. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition. *Clin Endocrinol* 2009; 70(5):803-9.
75. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García E, Sánchez B et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3234-41.
76. Pallás Alonso, CR. Suplementos de yodo en la gestación y la lactancia. *Recomendaciones PrevInfad*. 2014.
77. Jalón M, Rebagliato M, Espada M, Castilla AM, Arrizabalaga JJ, Barona C, Murcia M. Suplementación con yodo y ácido fólico durante el embarazo y la lactancia. Osakidetza, Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco y Agencia Valencia de Salud de la Generalitat Valenciana. 2012. Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>
78. Vila LL. Prevención y control de la deficiencia de yodo en España. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 371-7.
79. OMS. Base de datos global sobre trastornos por deficiencia de yodo. Ginebra, 2010. <http://www.who.int/vmni>
80. UNICEF: Campaña de concienciación social del aporte de yodo. Por su desarrollo, piensa en el yodo, 2011. <http://seen.es>
81. Vila L, Donnay S, Iglesias T, Soriguer F, Torotosa F, Torrejón S et al. Evaluación de los hábitos alimentarios relacionados con la ingesta de yodo, el estado nutricional de yodo y disfunción tiroidea en cuatro poblaciones no seleccionadas (proyecto Tirobus). *Endocrinol Nutr* 2010; 57(9):407-13.
82. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición Pediátrica/ Información al paciente-Tiroides. Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de Yodo en España. Diciembre 2004.

83. Espada M, Chamorro F, Cortés E, Dulín E, Eguileror I, Pampols T, Remón J. Monitorización del déficit de yodo en España a través del Programa de Cribado Neonatal. XXV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Bilbao 2006.
84. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AETSA 2011/10.
85. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders and their eradication. *Lancet* 1983; 2(8359):1126-29.
86. Consellería de Sanidad Comunidad Valenciana. Registro de Metabolopatías. Dirección General de Salud pública. Disponible en: www.sp.san.gva.es
87. Osakidetza y Agencia Valenciana de salud. Suplementación con yodo y ácido fólico durante el embarazo y la lactancia. 2012. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Taller_yodo_embarazo_lactancia.pdf
88. WHO. World Health Organization. Pregnant adolescents: Delivering on global promises of hope. Geneva, Switzerland 2006: WHO Document Production Services.
89. Mersky J P, Reynolds AJ (2007). Predictors of early childbearing: Evidence from the Chicago longitudinal study. *Child Youth Serv Rev*, 29(1), 35-52.
90. Oliva A (2003). Adolescencia en España a principios del siglo XXI [adolescence in Spain at the beginning of the 21st century]. *Cultura y Educación*, 15(4), 373-83.
91. Finer L B (2010). Unintended pregnancy among US adolescents: Accounting for sexual activity. *J Adoles Health*, 47(3), 312-314.
92. Jaccard J, Dodge T, Dittus P (2003). Do adolescents want to avoid pregnancy? attitudes toward pregnancy as predictors of pregnancy. *J Adoles Health*, 33(2), 79-83.
- 93- Informe de la Juventud en España (2000). Las experiencias sexuales. Disponible en:

<http://www.injuve.es/contenidos.downloadatt.action?id=1908911918>

94. Informe de la Juventud en España 2004. Las experiencias y las prácticas sexuales. Disponible en: <http://www.injuve.es/contenidos.downloadatt.action?id=72246251>

95. Informe de la Juventud en España 2008. Instituto de la Juventud 2008. Disponible en: <http://www.injuve.es/contenidos.item.action?id=1531688780>

96. Instituto Nacional de Estadística. Número de nacimientos según edad materna. Cifras INE 2012. <http://www.ine.es>

97. León Vázquez F. Aspectos legales de la atención al adolescente. En AEP. Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Exlibris Ediciones 2012. p.15-20.

98. Alarcón Argota R, Coello Larrea J, Cabrera García J, Monier Despeine G. Factores que influyen en el embarazo en la adolescencia. Rev Cub Enferm 2009, 25(1-2), 0-0.

99. Haldre K, Rahu K, Rahu M, Karro H. Individual and familial factors associated with teenage pregnancy: An interview study. Eur J Pub Health 2009, 19(3), 266-270.

100. Agüero O, Avilán Rovira JM. Edad, paridad, embarazo y parto. Rev Obstet Ginecol Venez 2001, 61(3), 147-152.

101. Instituto de Política familiar. Evolución de la Familia en España. Madrid 2007: IPF. Disponible en: http://www.ipfe.org/informe_evolucion_familia_esp

102. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Plan de atención a los problemas de salud de los jóvenes en Andalucía. CDJKA, 2001.

103. Urmeneta A, Echeverría M y Martín L. Las madres adolescentes. An Sist Sanit Navarra 2000, 23(1).

104. Bojanini JF, Gómez JG. Resultados obstétricos y perinatales en adolescentes. Rev Colomb Obstet Ginecol 2004, 55(2), 114-121.

105. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematurez: Resultados perinatales. Rev Obstet Ginecol Venezuela 2006, 66(4), 213-8.

106. Choque F. Factores de riesgo obstétricos en el embarazo de adolescentes; 2008. Disponible en: www.cybertesis.edu
107. McIntire D, Bloom S, Casey B, Leveno K. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1234-8.
108. Villegas A. Patología de la hemoglobina en la población española y en la población emigrante. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23(5): 203-205.
109. Galbe Sánchez-Ventura y Grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Cribado neonatal de metabolopatías. Screen-viewing abuse impact on mental development. *Rev Ped Atención Primaria* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322009000400009>
110. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul, et al. A reliable screening protocol for thalasemia and hemoglobinopathies in pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. *Am J clin Pathol* 2005; 123: 113-118.
111. ONU. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations. World population prospects: the 2008 revision. Disponible en: <http://esa.un.org/unpp>.
112. Last J. A dictionary of epidemiology. 4th ed. Oxford 2001: Oxford University Press & International Epidemiological Association.
113. Fernández E, García A. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Med Clin (Barc)* 2005, 125(Supl 1), 43-8.
114. Espada M, Dulín E. Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Química Clínica* 2001; 20(2):81-8.
115. Eguileor I, Espada M, Dulín E, Chamorro F. Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal: recomendaciones. *Química Clínica* 2006; 25(1):36-44.
116. Mei JV, Alexander JR, Adam BW, Hannon WH. Use of filter paper for the collection and analysis of human whole blood specimens. *J Nutr* 2001; 131(5): 1631-6.

117. Kimberly GL, Choherty JP. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional. Prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para su edad gestacional. En Manual de Cuidados Neonatales. Eds Choherty J P, Eichenwald EC, Stark AR. 4 Ed (Barc) 2005, 3:50-66.
118. Avery ME, Richardson D. History and Epidemiology. In: Avery's diseases of the newborn. 7 ed. Taeussch HW, Ballard RA, Eds.. WB Saunders Company 1988. USA. Ch 1; 1-12.
119. Sáenz P. Nuevo modelo de alta precoz para el niño pretérmino: impacto sobre el bienestar psicológico de los padres, calidad y costes asistenciales. Tesis doctoral Universidad Miguel Hernández, 2008.
120. Rellan S, García de Ribera C, Aragón MO: El recién nacido prematuro. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf].
121. Pámpols T, Cortés E, Dulín E. Protocolo para la retención, almacenamiento y uso posteriores de las muestras residuales de sangre seca recogida sobre papel absorbente de los programas de cribado neonatal. Quím Clín 2006; 25(2)97-103.
122. Hawkins RC. Effect of variability in assay bias and imprecision on external quality assessment bias and imprecision measures. Ann Clin Biochem 2006; 43:507-9.
123. Rose SR. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics 2006; 117(6):2290-2303.
124. Conelly JF, Coakley JC, Francis I, Mathur KS, Richards AL, Price GL, Halliday JL, Wolfe R. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria Australia 1977- 1997. The screening program, demography, baselina perinatal data and diagnostic classification. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14:1597-600.
125. Wayne, PA. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline 3 Edition. CLSI document C28-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

126. Wayne, PA. CLSI. Newborn screening for preterm, low birth weight, and sick newborns; approved guideline. CLSI document I/LA31-A. Clinical And Laboratory Standards Institute, 2009.
127. Cortés E, Rizo MM, Aguilar MJ, Rizo FJ, Gil V. Edad materna como factor de riesgo de prematuridad en España; área mediterránea. *Nutr Hosp* 2013; 28(5): 1536-40.
128. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Geneva, 2012.
129. Bhavani N. Transient congenital Hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 21 (10): 1143-7.
130. Manero H. Variables que pueden influir en el cribado neonatal de hiperfeilalaninemias y fenilcetonuria. Tesis doctoral 2012. Universidad Miguel Hernández.
131. Rizo J. Edad y origen de la madre como factores de riesgo de prematuridad. Tesis Doctoral 2012. Universidad de Alicante.
132. Berbel P, Bernal J. Hypothyroxinemia: a subclinic condition affecting neurodevelopment. *Expert Review of Endocrinology and metabolism* 2010. 5 (4): 563-575.
133. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011.; 15 (2): 117-20.
134. Blasco A. Valores de TSH neonatal en recién nacidos pretérmino de la provincia de Alicante 2008-2012. Tesis doctoral Universidad Miguel Hernández. 2014.
135. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los Programas de Cribado Neonatal en España. Octubre 2006.
136. Barona Vilar C, Mas Pons R, Fullana Montoro A. La tirotrpinemia (TSH) neonatal como indicador del estado nutricional de yodo en Castellón y Valencia (2004-2006) *Rev Esp Salud Pública.* 2008; 82(4).

137. Espada M, Chamorro F, Cortés E, et al. Monitorización del déficit de yodo en España a través del Programa de Cribado Neonatal. IV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Tenerife 2001.
138. Cortés E, Roldán AM, Palazón-Bru A, Rizo-Baeza MM, Manero H, Gil-Guillén VF. Differences in immunoreactive trypsin values between type of feeding and ethnicity in neonatal cystic fibrosis screening. A cross-sectional study. *Orphanet J Rare Diseases* 2014 in press.
139. Silva JE. Thermogenic mechanism and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006; 86(2): 435-64.
140. Silvestry E, Schiavo L, Lombardi A, Goglia F. Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis. *Acta Physiol Scand*. 2005; 194(4): 265-83.
141. Palinkas LA, Reedy KR, Shepanek M, Smith M, Anghel M, Steel GD, Reeves D, Case Hs, Do NV, Reed HL. Environmental influences on hypothalamic-pituitary-thyroid function and behavior in Antarctica. *Physiol Behav* 2007; 92(5): 790-9.
142. Oyarzábal M, Chueca M, Elso J, Sola A. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: resultados del programa Navarra. *Anal Sis San Navarra* 1998; 21(3):331-9.
143. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, Burrioni M, Cacciari E, Calaciura F, Cassio A, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(6):765-73.
144. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, Therrell BL, Wallace J, Pass KA. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*. 2010;125 Suppl 2:S37-47.
145. Dalili S, Rezvany SM, Dadashi A, Medghalchi A, Mohammadi H, Dalili H, Mirzanejad M, Gholamnezhad H, Amirhakimi A. Congenital hypothyroidism: a review of the risk factors. *Acta Med Iran* 2012; 50(11):735-9.

146. Zurakowski D, Di Canzio J, Majzoub JA. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem* 1999. Jul; 45(7): 1087-91.
147. Charler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich M, Maceiras M, Lazzati JM, Mendioroz M, Rivarola MA, Belgorosky A. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. *Clin Chem Lab* 2012;50(5): 885-90.
148. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, Weber G. Evolution of Thyroid Function in Preterm Infants Detected by Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2014 Feb 8. pii: S0022-3476(13)01594-1.
149. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, Basterrechea M et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* 2010; 21(1): 62-9.







8. ANEXOS



ANEXO 1

SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE

HOSPITAL GENERAL

PNT-CN- 01

Recepción de muestras, identificación

Edición 1

y registro informático

COPIA N°:

FECHA DE ENTREGA: 30/03/2012

SERVICIO: ANÁLISIS CLÍNICOS

DESTINATARIO:

CARGO:

CONTROL de MODIFICACIONES		
Descripción	Edición	Fecha Edición
Se añade lo derivado de la realización de anemia falciforme y fibrosis quística	1	30/03/2012

REVISADO: Responsable de Calidad

APROBADO: Jefe de Servicio

Fecha de Revisión:

Fecha de Aprobación:

Firma:

Firma:

HOSPITAL GENERAL

PNT-CN- 01

Recepción de muestras, identificación

Edición 1

y registro informático

1. OBJETO

2. ALCANCE

3. REFERENCIAS Y DEFINICIONES

4. DESARROLLO

5. RESPONSABILIDADES

6. FORMATOS



1. Objeto

El objeto del presente documento es describir las actividades desarrolladas por el LABORATORIO de ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE para definir el proceso que se sigue para la recepción de las muestras de cribado neonatal y el registro de la petición.

2. Alcance

Describir las actividades empleadas en el LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE para la recepción y registro de todas las muestras para Cribado Neonatal de los recién nacidos de la Provincia de Alicante remitidas por los hospitales, centros de salud de la misma o por los representantes de los recién nacidos.

3. Referencias y definiciones

- UNE-EN-ISO 9001:2008: Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) - Requisitos.
- UNE-EN-ISO 9000:2000: SGC - Fundamentos y Vocabulario.
- UNE-EN-ISO 9004:2000: SGC - Guía de la Mejora Continua.
- Decreto 108/2000 para la Autorización de los Laboratorios Clínicos.
- Manual de la Calidad
- Protocolos de Cribado Neonatal en vigor de la Dirección de Salud Pública de la Consellería de Sanidad.
- Documento Calidad Preanalítica: "Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre sobre papel de filtro en los Programas de Detección Precoz neonatal de Errores Congénitos del Metabolismo". M Espada, E Dulín. Química Clínica 2001; 20(2):81-88.

4. Desarrollo

4.1. Recepción y control de la calidad de las muestras.

Las fases previas de recogida de muestras y fichas con los datos de filiación del recién nacido, así como el envío a la Sección están especificados en la documentación que se adjunta y que es emitida por la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana.

La recepción de las muestras de sangre desecada impregnada en papel se realiza sobre una mesa despejada, en la cual se van abriendo los sobres de las muestras y las fichas, comprobándose la recepción de cada muestra con los listados remitidos, éstos son fechados y firmados si hay conformidad.

Si existen errores, omisiones o falta de muestras se comunica inmediatamente la incidencia por teléfono al centro de envío y se registra en la ficha informatizada del recién nacido en MetaB.

Se codifican las muestras y las fichas del niño con la fecha del día de recepción y un número correlativo iniciado en 1.

Se separan las muestras de HIPOTIROIDISMO y ANEMIA FALCIFORME (fichas y papel de filtro con distintivo color verde, en documentos referidos) de las muestras para HIPERFENILALANINEMIAS y FIBROSIS QUÍSTICA (ficha y papel de filtro con distintivo color rojo, en documentos referidos).

Se anotan en la ficha del recién nacido en MetaB aquellas muestras que son insuficientes, deficientes o incluso sin sangre impregnada (Documento Calidad Preanalítica).

Se llama telefónicamente a los padres o tutores de los niños con muestras deficientes para que remitan una nueva muestra, indicándoles el centro más cercano al que pueden acudir. Si no hay teléfono consignado se envía carta con esta misma finalidad.

Se registra en la ficha informatizada del recién nacido en MetaB.

Las fichas pasan a su registro informático y archivo, y las muestras se guardan en cajas herméticas en la cámara frigorífica (BG-5) hasta su procesamiento y durante un periodo de, al menos, 2 años. Su conservación y uso posterior está descrito el PNT-CN-05.

Se aceptarán todas las muestras en las que el papel de filtro este impregnado de sangre por los dos lados en cantidad suficiente para poder extraer un disco totalmente impregnado, con el taladro de muestras. Se rechazarán las que no cumplan este requisito. También se rechazarán aquellas muestras de niños que ya tengan las pruebas realizadas

4.2. Registro informático

Se utiliza para todo el proceso del cribado neonatal el Programa de la Consellería de Sanidad “MetaB”, al que se accede mediante un password personal.

El sistema informático está diseñado para permitir a todos los usuarios entrar en los campos de introducción de datos del recién nacido y muestras, no así en el de resultados, validación de los mismos e informes a los que únicamente tiene acceso el personal facultativo.

Se introduce el número SIP del recién nacido o lectura del número de referencia barrado de la ficha, que es único y común a los dos volantes posibles del mismo niño.

En el caso de que éste no sea reconocido, se introduce el nombre y apellidos del niño, cuidando la duplicidad de niños con los mismos nombres y apellidos y diferenciándolos mediante el día de nacimiento. Después se introducen todos los demás datos presentes en las fichas y la muestra.

Debido a que el sistema de numeración de la muestra en el programa no permite la misma numeración correlativa para segundas muestras de una misma determinación en el mismo niño, el sistema de informatización de segundas muestras (por deficiente la primera, resultados dudosos, etc.) se realiza mediante los dígitos de día de recepción, mes, dos dígitos del año seguido por el número asignado en la recepción

(ddmmaan°ref). Esta numeración deberá de tenerse en cuenta para la introducción informática de los resultados de las mismas.

4.3. Conservación de fichas y soporte informático.

Las fichas, por su contenido en datos personales, se guardarán en el laboratorio de forma controlada, archivándose en las estanterías del laboratorio al menos durante cinco años, y bajo las condiciones de seguridad de todo el Laboratorio General. Su destrucción se efectuará de forma que no puedan ser identificados ni recogidos los datos de las mismas, no siendo necesaria su conservación después de transcurrido dicho tiempo al estar los datos archivados en soporte informático.

La destrucción se efectuará siempre de más antigua a actual, por periodos de años completos.

5. Responsabilidades

Es responsabilidad del personal administrativo y técnico de la sección la realización de la recepción, control de las muestras y registro informático según este documento.

La asignación de password es función del Facultativo Responsable de la Sección que lo solicita a los Servicios Informáticos de la Consellería de Sanidad y es responsabilidad del usuario su utilización personal.

Es responsabilidad del Facultativo la supervisión y el cumplimiento de éste procedimiento.

6. Formatos

- Programa de la Consellería de Sanitat “MetaB”

ANEXO 2

COPIA Nº: 1

FECHA DE ENTREGA: 24.10.13

SERVICIO: ANÁLISIS CLÍNICOS

DESTINATARIO: SUBDIRECCIÓN MÉDICA

CARGO: SUBDIRECTORA MÉDICA

CONTROL de MODIFICACIONES		
Descripción	Edición	Fecha Edición

REVISADO: Responsable de Calidad APROBADO: Jefe de Servicio

Fecha de Revisión: Fecha de Aprobación:

Firma: Firma:

1. OBJETO
2. ALCANCE
3. REFERENCIAS Y DEFINICIONES
4. DESARROLLO
5. RESPONSABILIDADES
6. FORMATOS/ESPECIFICACIONES
7. INDICADORES
8. FORMATOS
9. ANEXOS

1. Objeto

Describir las actividades desarrolladas por el LABORATORIO de ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE para realizar la determinación cuantitativa de tirotopina (TSH) y tripsina inmunoreactiva (TIR) en especímenes de sangre desecada en papel de filtro.

2. Alcance

Describir las actividades empleadas en el LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE para realizar la determinación de TSH y TIR en especímenes de sangre neonatal recogidos sobre papel de filtro. Estas determinaciones se utilizan para el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito y fibrosis quística respectivamente.

3. Referencias y definiciones

- UNE-EN-ISO 9001:2008: Sistemas de Gestión de la Calidad (SGC) -

Requisitos.

- UNE-EN-ISO 9000:2000: SGC - Fundamentos y Vocabulario.
- UNE-EN-ISO 9004:2000: SGC - Guía de la Mejora Continua.
- Decreto 108/2000 para la Autorización de los Laboratorios Clínicos.
- Manual de la Calidad
- Manuales incluidos en los kits de TSH y TIR

4. Desarrollo

5.1. Principios del método

Los ensayos están basados en la técnica de inmunofluorescencia doble en fase sólida, técnica directa del “sándwich”. Se basan en la reacción simultánea del analito: TSH o TIR con los anticuerpos monoclonales fijados en la placa, y con los anticuerpos monoclonales marcados con europio del trazador. Posteriormente y en presencia de una solución intensificadora se realiza la lectura de la fluorescencia del quelato formado por los iones de europio que es proporcional a la concentración de analito: TSH o TIR.

5.2. Características analíticas del método.

En especímenes de sangre recogidos sobre papel de filtro:

TSH

El intervalo de trabajo está entre 1,5-300 μ U/ml de tirotrópina en sangre.

El valor de referencia discriminante se ha establecido en 10 μ U/ml en sangre, por consenso internacional y de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE).

Para una mayor seguridad, se repetirá el análisis de toda aquella muestra que tenga un valor entre 7,5-10 \square U/ml.

Los resultados de precisión y límite de determinación se encuentran en los informes de validación suministrados por la casa comercial y son comprobados continuamente en el laboratorio.

TIR

El intervalo de trabajo está entre 5 y 500 ng/ml de tripsina inmunoreactiva en sangre.

El protocolo de cribado seguido por la Comunidad Valenciana es el TIR/ADN/TIR para el cual se ha establecido como valor discriminante de la primera determinación de TIR 65 ng/ml, a partir de este valor, se realiza la determinación de mutaciones en la misma muestra, realizada en el laboratorio de genética del Hospital La Fé de Valencia, si aparece alguna mutación se comunica al centro de seguimiento, si no aparecen mutaciones, se realiza una segunda determinación de TIR en una nueva muestra en papel, que será normal si es inferior a 100 ng/ml, si la TIR en esta segunda muestra es superior 100 ng/dl, se comunica al centro de seguimiento y a los padres. tal como se describe en el Programa de cribado de enfermedades congénitas de la Comunidad Valenciana.

Los resultados de precisión y límite de determinación se encuentran en los informes de validación suministrados por la casa comercial y son comprobados continuamente en el laboratorio

5.3. Aparatos

- Autodelfia

5.4. Reactivos, Calibradores y Controles

Los reactivos son específicos y exclusivos para la realización del análisis de la TSH O TIR neonatal y son suministrados por Perkin Elmer Life Sciences, bajo la forma comercial de Kit Autodelfia Neonatal hTSH y Kit Autodelfia Neonatal IRT.

- **Reactivos**

TSH

- Solución madre de trazador anti-hTSH-Eu (aprox. 20ug/ml), 6 viales de 1.1 ml. Conservar en la Cámara Frigorífica BG-5 a 2-8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
- Tampón de ensayo Neo h TSH, 3 frascos de 120ml preparado para su uso. Conservar en la Cámara Frigorífica a 2-8°C, conservar en la Cámara Frigorífica BG-5 a 2-8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
- Tiras de microtitulación anti hTSH 12x8x12 pocillos recubiertos de anticuerpo dirigidos frente a un sitio específico de la subunidad beta de la hTSH, 12 placas. Conservar en la Cámara Frigorífica BG-5 a 2-8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
- Etiquetas de código de barras para el cassette de reactivo, 3 unidades, los códigos son específicos de lote.
- Etiquetas adicionales de código de barras para las placas, 3 unidades, específicas de lote.

TIR

- Solución madre de trazador anti-IRT-Eu (aprox. 50 ug/ml), 6 viales de 2.4 ml. Conservar en la Cámara Frigorífica BG-5 a 2-8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
- Tampón de ensayo IRT, 3 frascos de 120ml preparado para su uso. Conservar en la Cámara Frigorífica a 2-8°C, conservar en la Cámara Frigorífica BG-5 a 2-8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial.
- Tiras de microtitulación anti IRT 12x8x12 pocillos recubiertos de anticuerpo monoclonal de ratón dirigidos frente a un sitio específico de la molécula de IRT, 12 placas. Conservar en la Cámara Frigorífica BG-5 a 2-8°C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

- Etiquetas de código de barras para el cassette de reactivo, 6 unidades, los códigos son específicos de lote.

- Etiquetas adicionales de código de barras para las placas, 3 unidades, específicas de lote.

El control de los lotes de reactivo en uso se registra en el R2-PGS-CN

5.4.1. Calibradores.

TSH

Contiene 6 calibradores, con concentraciones aproximadas de: 1, 10, 25, 50, 100, 250 uU/ml de TSH en sangre, con pequeñas variaciones según lotes.

En la especificación E1-PNT-CN-10 (calibración TSH) están definidos los materiales de calibración que se utilizan, a qué técnicas aplican, la frecuencia de utilización, el tratamiento de los datos y los criterios de aceptación y evaluación de resultados.

TIR

Contiene 6 calibradores, con concentraciones aproximadas de: 0, 25, 50, 100, 250, 500 ng/dl de TIR en sangre, con pequeñas variaciones según lotes.

En la especificación E2-PNT-CN-10 (calibración TIR) están definidos los materiales de calibración que se utilizan, a qué técnicas aplican, la frecuencia de utilización, el tratamiento de los datos y los criterios de aceptación y evaluación de resultados

5.4.2. Control de la calidad del método

Control Interno.

TSH

En el Kit de se incluye 1 hoja de papel con 5 juegos de manchas de sangre seca, los valores aproximados de los mismos son 15 y 60 uU/ml, con pequeñas variaciones según lote, En la especificación E3-PNT-CN-10 (control interno TSH) están definidos los materiales de calibración que se utilizan, a qué técnicas aplican, la frecuencia de utilización, el tratamiento de los datos y los criterios de aceptación y evaluación de resultados

TIR

En el Kit de se incluye 1 hoja de papel con 5 juegos de manchas de sangre seca, los valores aproximados de los mismos son 30, 70 y 110 ng/ml, con pequeñas variaciones según lote, En la especificación E4-PNT-CN-10 (control interno de TIR) están definidos los materiales de calibración que se utilizan, a qué técnicas aplican, la frecuencia de utilización, el tratamiento de los datos y los criterios de aceptación y evaluación de resultados

Conservar todos los componentes de los kit de TSH y TIR neonatal en la Cámara Frigorífica (BG-5) 5 ± 3 °C hasta la fecha de caducidad indicada en el envase

- **Evaluación Externa de la Calidad.**

Como evaluación externa de la calidad, el laboratorio participa en los siguientes ejercicios de intercomparación:

- “Infant Screening Quality Assurance Program”. Center for Disease Control (CDC) Atlanta. USA. Evaluación trimestral con cinco problemas de distintas concentraciones por envío, cuyos resultados se imprimen y guardan en carpeta de controles externos.
- Programa de “Evaluación Externa de la Calidad en la Detección Precoz Neonatal” llevada a cabo entre todos los centros de cribado neonatales

nacionales por la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) con tres niveles de concentraciones mensuales, cuyos resultados se imprimen y guardan en carpeta de controles externos.

En la especificaciones E5-PNT-CN-10. (control externo TSH) y E6-PNT-CN-10 (control externo TIR) están definidos los materiales de control externo que se utilizan, a qué técnicas aplican, la frecuencia de utilización, el tratamiento de los datos y los criterios de aceptación y evaluación de resultados.

5.5. Requisitos específicos de seguridad

Debido a que no siempre se puede establecer que especímenes pueden resultar infecciosos, todas las muestras de sangre deberán tratarse siguiendo las “Precauciones universales” recogidas en las guías para la manipulación de especímenes publicadas por la U.S. Centres for Disease and Control y la NCCLS.

5.6. Características de la muestra

La Sección de Cribado neonatal recibe los especímenes de sangre sobre papel de filtro obtenidos mediante punción en el talón. El procedimiento de extracción y envío de las muestras están descritos en la normativa de la Consellería de Sanidad, la recepción de las muestras está descrita en el documento PNT-CN-01.

5.7. Registro de los resultados y comunicación de los mismos.

Los resultados se registran en la ficha informatizada del recién nacido del programa MetaB, mediante la opción registro de resultados, exclusiva del personal facultativo

Las hojas de trabajo, con sus correspondientes resultados, controles y calibraciones (R2-PNT-CN-02 Calibraciones, controles y resultados del Cribado

Neonatal de TSH y R1-PNT-CN-10 (Calibraciones, controles y resultados del Cribado Neonatal de TIR) se imprimen y guardan en papel durante al menos tres años, se guardan en las estanterías de la sección por años, los del mes en curso están en un AZ eliminándose consecutivamente.

Los resultados de genética vienen por correo desde el laboratorio de La Fé, se guardan en F2-CN-PNT-10

Una vez introducidos los resultados, se validan, apareciendo para su validación individual, todos aquellos casos que hayan sido dudosos, repetición de muestras por cualquier motivo, valores altos, etc.

Los casos patológicos son comunicados a los padres y centros de seguimiento para que sean sometidos a análisis de confirmación diagnóstica y tratamiento y se guarda un registro en papel en R5-PGS-CN Carpeta registros positivos

5. Responsabilidades

Es responsabilidad del personal técnico de la sección el desarrollo del método en todas sus fases bajo la supervisión del personal facultativo.

Es responsabilidad del personal facultativo de la sección el registro y la validación de los resultados.

La llamada para cita y petición de nuevas muestras una vez indicada por el personal facultativo puede realizarla cualquiera de los estamentos del personal, únicamente cuando los padres soliciten una información adicional, será el personal facultativo el encargado de dársela.

Se procurará no realizar en viernes o días previos a festivos la comunicación de valores dudosos o altos para no intranquilizar a los padres.

La comunicación de resultados positivos a los centros de seguimiento será realizada por el personal facultativo o bajo su supervisión.

6. Formatos/Especificaciones

- E1-PNT-CN-10 Calibración TSH neonatal en autodelfia
- E2- PNT-CN-10 Calibración TSH neonatal en autodelfia
- E3- PNT-CN-10 Control interno TSH neonatal en autodelfia
- E4- PNT-CN-10 Control interno TIR neonatal en autodelfia
- E5- PNT-CN-10 Control externo TSH neonatal en autodelfia
- E6- PNT-CN-10 Control externo TIR neonatal en autodelfia

7. Indicadores

8. Formatos

- Programa de la Consellería de Sanitat “MetaB”.
- F7-PGS-CN. Hoja de trabajo para técnicas de cribado neonatal
- F2-PNT-CN-02 Calibraciones, controles y resultados del Cribado Neonatal de TSH
- F1-PNT-CN-10 Calibraciones, controles y resultados del Cribado Neonatal de TIR
- F2-PNT-CN-10 Resultados de genética FQ
- F2-PGS-CN Control de reactivos.
- F3-PGS-CN “Dietario del año en curso”. Registro repeticiones

- F5-PGS-CN Carpeta positivos

