

RG
061.3:621.039.8:61
In8
1985

06.86.01

PROCEEDINGS SERIES

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº 1	AÑO 1986

NUCLEAR MEDICINE AND RELATED RADIONUCLIDE APPLICATIONS IN DEVELOPING COUNTRIES

PROCEEDINGS OF AN INTERNATIONAL SYMPOSIUM
ON NUCLEAR MEDICINE AND RELATED MEDICAL APPLICATIONS
OF NUCLEAR TECHNIQUES IN DEVELOPING COUNTRIES
ORGANIZED BY THE
INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY
IN CO-OPERATION WITH THE
WORLD HEALTH ORGANIZATION
AND HELD IN VIENNA, 26-30 AUGUST 1985



INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY
VIENNA, 1986

645 p.

PROGRAMA PILOTO PARA LA DETECCION DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL EN LA ARGENTINA

M. BARMASCH

Comisión Nacional de Energía Atómica,
Buenos Aires

O. FONTANA, B. VELAZQUEZ, R. STRAFACE

Hospital Larcade,
Buenos Aires

Argentina

Abstract-Resumen

A PILOT PROGRAMME FOR THE DETECTION OF NEONATAL HYPOTHYROIDISM IN ARGENTINA.

The CNEA (Argentine National Atomic Energy Commission) is engaged in a pilot programme with a view to adapting the procedures used in the developing countries, demonstrating the clinical value of mass-scale detection and transferring the methodology developed to medical care centres, where its application could be extended to cover the whole population. For this purpose, the authors selected six zones in Argentina with different geographical and epidemiological characteristics: (1) Greater Buenos Aires, with its stable local population, plus a contribution from the population migrating from within the country; (2) a maritime zone; (3) a north-eastern zone: midland and lowland; (4) a north-western zone; (5) a western zone; (6) a south-western zone; the three last provinces of the Cordillera are classed as endemic goitre zones. The method of detection selected was radioimmunoassay of human thyrotrophic hormone (TSH) in whole blood samples absorbed on paper, using commercial kits designed for neonatal measurement. Statistical studies were made to optimize the time of extraction of the blood sample with allowance for the fact that in the countryside discharge of the new-born child from hospital frequently occurs within 24 hours. The paramedical personnel involved in the blood sampling have received training and instruction in health matters. Geographical, climatic, cultural and socio-economic problems delay confirmation of the data and the follow-up of new-born children with suspicious or pathological TSH values. A major percentage of new-born children with suspicious TSH values due to perinatal pathology, through lack of pre-natal care, was observed in the population lacking resources and health insurance. In order to facilitate the follow-up of the hypothyroid children the measurement of thyroid hormones in serum using the RIA laboratories available in each of the regions was initiated. As a result, the pilot programme has brought to light 11 hypothyroids out of the 14 574 new-born babies studied; a very high incidence was observed in the endemic goitre zones. The experience gained has made it possible to show the technical feasibility of a mass-scale screening programme and to evaluate the factors involved.

PROGRAMA PILOTO PARA LA DETECCION DEL HIPOTIROIDISMO NEONATAL EN LA ARGENTINA.

La Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) lleva a cabo un programa piloto con la finalidad de adaptar los procedimientos empleados en los países desarrollados, demostrar

la utilidad clínica de una detección masiva, y transferir a los centros asistenciales la metodología elaborada difundiendo su aplicación para toda la población. Para ello se eligieron seis zonas de Argentina con distintas características geográficas y epidemiológicas: 1) Gran Buenos Aires, con población local estable y un aporte de población migrante del interior del país; 2) Zona marítima; 3) Zona Nordeste: mediterránea y de tierras bajas; 4) Zona Noroeste; 5) Zona Oeste; 6) Zona Sudoeste; estas tres últimas provincias cordilleranas se clasificaron como zona de bocio endémico. Se eligió como método de detección el radioinmunoanálisis de hormona tirotrófica humana TSH en muestras de sangre entera absorbidas sobre papel, utilizando "kits" comerciales diseñados para el dosaje neonatal. Se realizaron estudios estadísticos para optimizar la hora de extracción de la muestra de sangre teniendo en cuenta que en zonas rurales es frecuente el alta del recién nacido antes de las 24 horas. Se efectuó el entrenamiento y educación sanitaria del personal paramédico involucrado en la obtención de la muestra de sangre. Problemas geográficos, climáticos, culturales y socioeconómicos entorpecen la confirmación de los resultados y el seguimiento de recién nacidos con valores de TSH dudosos, o patológicos. Se observó un mayor porcentaje de recién nacidos con valores de TSH dudosos debido a patología perinatal, por falta de atención prenatal, en la población carente de recursos o de seguro de salud. Con el fin de agilizar el seguimiento de los niños hipotiroideos, se promovió como modalidad realizar el dosaje de hormonas tiroideas en suero utilizando los laboratorios de RIA de cada región. Como resultado de este programa piloto, se detectaron 11 hipotiroideos sobre 14 574 recién nacidos estudiados, observándose una incidencia muy elevada en zonas de bocio endémico. La experiencia recogida ha permitido demostrar la factibilidad técnica de realizar un programa de "screening" masivo y evaluar los factores económicos involucrados.

1. INTRODUCCION

La Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Argentina, lleva a cabo un programa piloto de detección (screening) de hipotiroidismo neonatal, con la finalidad de adaptar los procedimientos empleados en los países desarrollados, demostrar la utilidad clínica de una detección masiva mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) que permiten realizar un diagnóstico precoz, y transferir a los centros asistenciales la metodología utilizada, tendiendo a su aplicación para toda la población.

Como marco de referencia cabe destacar:

- a) La existencia en la Argentina de zonas clasificadas epidemiológicamente como de endemia bociosa ha hecho particularmente interesante la realización del programa.
- b) La falta de experiencia en programas de "screening" para enfermedades metabólicas ha dificultado la organización de un programa de detección masiva de hipotiroidismo, obligando a establecer prácticas novedosas en el ámbito médico y hospitalario.
- c) Problemas geográficos, culturales y socioeconómicos entorpecieron la confirmación del diagnóstico y el seguimiento del recién nacido.

2. METODO

Se eligió como método de detección el radioinmunoanálisis de TSH en muestras de sangre entera, absorbidas sobre papel, utilizando "kits" comerciales diseñados para el dosaje neonatal.

El criterio utilizado para desechar la valoración de T_4 se basó en:

- Estudios que demuestran un mayor número de falsos positivos [1], los que llevan a la repetición del análisis encareciendo el programa, especialmente en países, como la Argentina, que tienen otras urgencias sanitarias.
- La mejor conservación de las muestras de TSH en sangre entera, dadas las características climáticas de las diferentes regiones, algunas pertenecientes a zonas secas con elevadas temperaturas y otras con elevados índices de humedad.
- Las distancias de los centros asistenciales, que envían las muestras de sangre a la CNEA (algunos a más de mil kilómetros de distancia).

Para la elección definitiva de la marca de reactivos se realizaron estudios de costos, regularidad de abastecimiento, y control de calidad clínico.

Se tuvo muy en cuenta la necesidad de adoptar un RIA "robusto", para su posterior transferencia a laboratorios que se encuentran en regiones alejadas y con poca experiencia en estas técnicas.

El laboratorio analítico realizó los controles de calidad interensayos necesarios para garantizar la homogeneidad de los resultados. La marca de reactivos adoptada definitivamente cumplió adecuadamente estos controles de calidad.

Los estudios de correlación clínica se realizaron aplicando el análisis de precisión R.O.C. [2]. Para realizar estos estudios se definieron como valores normales de TSH aquellos que no superaban los $15 \mu\text{U/ml}$. De 15 a $50 \mu\text{U/ml}$ se consideran dudosos, y francamente patológicos los superiores a $50 \mu\text{U/ml}$.

Los criterios utilizados para definir valores normales, dudosos y patológicos son coincidentes con los que surgieron de las encuestas de control de calidad externo organizadas por la Universidad de Bonn.

Se analizaron muestras de sangre obtenidas de 502 recién nacidos. Los estudios clínicos demostraron (Cuadro I) una buena correlación con los valores hallados en el laboratorio, comportándose el 95% de la población como libre de enfermedad (E-). El 5% de la población representó la fracción patológica (E+), correspondiente a valores de TSH mayores de $15 \mu\text{U/ml}$ en la mayoría de los casos analizados. Se demostró, por las historias clínicas, la presencia de patología neonatal no tiroidea, que sería responsable de las alteraciones en los valores de TSH.

Con el juego de reactivos utilizado se obtuvo una especificidad del 99,6%, ya que solamente presentó valores elevados de TSH el 0,4% de la población, sin signos clínicos aparentes, por lo cual se considera esta fracción como de falsos patológicos (FP).

CUADRO I. ANALISIS DE PRECISION (R.O.C.)

TSH N.N. $\mu\text{U/ml}$	> 15	< 15	Total
Normales	2 (F.P. ^a)	474 (V.N. ^b)	476
Patológicos	26 (V.P. ^c)	0 (F.N. ^d)	26
Totales	28	474	502

$$\text{Sensibilidad} = \frac{26}{26 + 0} \times 100 = 100\%$$

(Fracción V.P.^c)

$$\text{Especificidad} = \frac{474}{474 + 2} \times 100 = 99,6\%$$

$$\text{Fracción F.P.}^a = \frac{2}{474 + 2} \times 100 = 0,4\%$$

Fracción libre de enfermedad (E-) = 95%

Fracción patológica (E+) = 5%

Precisión:

$$\text{Sensibilidad} \times (E+) + \text{Especificidad} \times (E-) \times 100 = 99,6\%$$

^a Falso positivo.

^b Verdadero negativo.

^c Verdadero positivo.

^d Falso negativo.

2.1. Extracción de muestras de sangre

Uno de los problemas que se debió enfrentar al organizar el programa de "screening" es la elección de la edad del recién nacido al efectuar la extracción de la muestra de sangre. En general, en la Argentina la permanencia del recién nacido en los centros asistenciales no supera las 48 h de vida en los nacimientos por parto normal. En zonas rurales es habitual el alta antes de las 24 h de vida.

Para poder llevar adelante el programa de detección precoz en todo recién nacido, aun en aquellos que pertenecen a regiones que por motivos culturales o económicos abandonan el hospital en forma muy temprana, se debieron realizar estudios estadísticos con el fin de elegir la edad en horas más conveniente para la extracción de la muestra de sangre.

Para ello se realizaron estudios comparativos entre muestras de sangre obtenidas de cordón umbilical en el momento del nacimiento y muestras obtenidas por función del talón a las 48 h.

Se observó que los valores de TSH medidos en las muestras de cordón fueron significativamente más altos que los de las muestras de sangre obtenidas por función del talón. Esto se debió a que la extracción de la muestra de sangre de cordón no se realizó en la sala de partos en el momento adecuado, o por errores cometidos debido a la falta de personal competente. Por lo tanto, se eliminó esta posibilidad para nuestro medio y se realizaron estudios comparativos entre muestras obtenidas por punción de talón a las 24, 48 y 72 h de vida, con el fin de aconsejar la hora de extracción teniendo en cuenta la modalidad del medio. Se estudiaron en total 3676 niños. Los resultados obtenidos a las 24 h de vida sobre 1344 casos dieron un valor de TSH de $8,5 \mu\text{U/ml}$, con una distribución del 40,33% en el rango comprendido entre 5,0 y $10,0 \mu\text{U/ml}$ y un 90,27% en la zona de normalidad considerada hasta $15 \mu\text{U/ml}$.

Para 1447 casos analizados a las 48 h se obtuvo un valor promedio de $3,7 \mu\text{U/ml}$ con un porcentaje de distribución del 97,23% en el rango comprendido entre 0 y $10 \mu\text{U/ml}$. En 885 niños de 72 h de edad, el valor promedio de TSH fue de $2,6 \mu\text{U/ml}$ (para este estudio se aplicó el test de Fisher, $F 153, p < 0,01$) (véase el Cuadro II).

De estos resultados se pudo concluir que es posible realizar las determinaciones siempre que las muestras sean extraídas después de las 24 h de vida, lo que llevó a aconsejar la permanencia del recién nacido durante ese período de tiempo en el centro asistencial, con el fin de posibilitar el cumplimiento de los planes de detección.

Cabe destacar la importancia que se debe dar al entrenamiento del personal paramédico involucrado en la extracción de la muestra de sangre, con el fin de disminuir el alto coeficiente de variación entre los duplicados del ensayo. Se elaboraron y distribuyeron protocolos detallados tanto sobre los procedimientos de extracción como de conservación y expedición de las muestras de sangre. En algunos centros se tuvieron que realizar tareas de educación sanitaria sobre el tema, para concienciar a dicho personal sobre la importancia del "screening" y sobre el papel que éste juega en la extracción de las muestras. Se destacó la importancia de disminuir el número de muestras defectuosas, y de ese modo evitar que un número importante de niños pierdan la posibilidad de ser sometidos al "screening".

2.2. Población estudiada

Por su característica de plan piloto, y con la finalidad de demostrar la utilidad clínica de una detección masiva, se eligieron seis zonas del país con distintas características geográficas y epidemiológicas:

- 1) Gran Buenos Aires, con población local estable y un aporte de población altamente migrante del interior del país
- 2) Zona marítima

CUADRO II. CONCENTRACION DE TSH EN FUNCION DE LA EDAD

E ^a	Rango TSH	N ^b	D% ^c	TSH ^d	D.S. ^e	E.S. ^f
	μU/ml sangre			μU/ml sangre		
24	0-5,0	360	26,79	2,64	1,62	0,09
	5-10,0	542	40,33	7,67	1,43	0,06
	10-15,0	312	23,21	12,02	1,74	0,10
	15-50,0	130	9,67	19,50	5,24	0,46
48	0-5,0	1108	76,57	1,80	1,63	0,05
	5-10,0	299	20,66	6,88	1,28	0,07
	10-15,0	28	1,93	11,43	1,42	0,27
	15-50,0	12	0,84	24,17	11,46	3,24
72	0-5,0	732	82,71	1,51	1,50	0,06
	5-10,0	130	14,69	6,91	1,35	0,12
	10-15,0	21	2,37	11,43	1,49	0,33
	15-50,0	2	0,23	16,30	1,56	1,10

^a E : Edad al momento de la extracción de la muestra.

^b N : Número de casos.

^c D : $\frac{N}{N \text{ Total}, E} \cdot 100$ (E: 24 h; 48 h; 72 h).

^d TSH : Valor promedio de cada rango en mU de TSH/ml sangre.

^e D.S. : Desviación estándar.

^f E.S. : Error estándar.

- 3) Zona nordeste, mediterránea y de tierras bajas
- 4) Zona noroeste
- 5) Zona oeste
- 6) Zona sudoeste.

Estas tres últimas corresponden a provincias cordilleranas, clasificadas como zona de bocio endémico.

En general, la población estudiada procede del ámbito rural, con incompleto nivel de alarma para advertir la enfermedad, y con falta de conciencia sobre la necesidad de atención médica para este tipo de patología.

3. RESULTADOS

Como resultado de este programa piloto se detectaron 11 hipotiroides sobre 14 574 recién nacidos estudiados. Se observó una incidencia muy elevada

en zonas de bocio endémico, mientras que en el Gran Buenos Aires la relación era de 1 caso en 3521 niños estudiados, valor este concordante con la bibliografía [3–5].

En la población carente de recursos o de seguro de salud se observó un mayor porcentaje de recién nacidos con valores de TSH dudosos (entre 15 y 50 $\mu\text{U/ml}$), debido a patología perinatal por falta de atención prenatal.

Al estudiar la historia clínica neonatal se comprobó que las patologías más frecuentes, que producen valores de elevados TSH en sangre sin patología tiroidea, fueron entre otras: nacimiento por cesárea (30%); distress fetal (17%) ictericia (16%); prematuridad (15%) y desnutrición fetal (9%). También se encontró un caso que presentaba valores de TSH elevados, asociados a patología genética (síndrome de Turner). En la mayor parte de los casos estudiados se observó un alto grado de patología coexistente.

Como característica general se debe resaltar que:

- Problemas geográficos, climáticos, culturales y socioeconómicos entorpecen la confirmación de los resultados y el seguimiento de recién nacidos con valores de TSH dudosos o patológicos.
- El tratamiento del niño hipotiroideo, que habita zonas alejadas de los centros sanitarios de mayor complejidad, se ve afectado por la falta de entrenamiento del médico general al respecto, y la falta de hormonas tiroideas en forma pediátrica para su tratamiento.

Con el fin de agilizar la confirmación del diagnóstico, y el posterior control de los casos detectados, se promovió como modalidad realizar el dosaje de hormonas tiroideas en suero utilizando los laboratorios de radioinmunoanálisis de cada región.

4. CONCLUSIONES

La experiencia recogida ha permitido demostrar la factibilidad técnica para realizar un programa masivo de “screening”.

La incidencia de esta patología en diferentes zonas del país, algunas consideradas de alto riesgo, demostró la utilidad de las técnicas radisotópicas, que permiten realizar un diagnóstico precoz altamente sensible y preciso de singular valor en medicina preventiva pediátrica.

Un importante número de laboratorios distribuidos en el interior del país permite una fácil transferencia de esta metodología.

Como consecuencia de ello se han elaborado proyectos de normas legales que hagan obligatoria la detección temprana para toda la población.

Actualmente la provincia de La Rioja ha promulgado una ley en este sentido. En el ámbito nacional una ley similar ha sido circunstancialmente postergada por razones presupuestarias.

REFERENCIAS

- [1] DELANGE, F., et al., in Neonatal Thyroid Screening (BURROW, G., DUSSAULF, J., Eds), Raven Press, New York (1980) 107.
- [2] METZ, C., Semin. Nucl. Med. 8 4 (1978) 283.
- [3] NEWBORN COMMITTEE OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION, Recommendations for screening programs for congenital hypothyroidism, Can. Med. Assoc. J. 116 (1977) 631.
- [4] DELANGE, F., et al., Acta pediátrica Bélgica 8 (1977) 30.
- [5] ROCHICCIOLI, P., ROGE, B., Déficience mentale chez les jeunes, Colloque Inserm/CIE (INSERM, Ed.) 105 (1981) 273.

DISCUSSION

Discussion focused on the choice of analyte and of site and time of blood sampling for screening. Mr. Ermans commented that for TSH there were two alternative sampling procedures, neither ideal – to take cord blood at birth, when TSH levels were rising, or to take blood from the heel at 24 hours, when TSH levels were still elevated. In Belgium and in Zaire, it had been found easier to take cord blood. Ms. Barmasch indicated that the conditions under which the programme in Argentina was being carried out favoured the taking of blood from the heel.

In response to questions, Ms. Barmasch further indicated that while the studies described had been based on TSH measurements, a T_4 assay was always available for doubtful cases.