

Título: Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito en Colombia 2008-2021.
Análisis espacial de conglomerados.

Autores:

- María del Pilar Montilla Velásquez. Universidad de Antioquia.
- Silvia Cristina Martínez Rueda. Universidad de Antioquia
- Martha Patricia Bohórquez Castañeda. Universidad Nacional de Colombia
- Samuel Andres Arias Valencia. Universidad de Antioquia
- Juan Manuel Alfaro Velásquez. Universidad de Antioquia

Resumen:

Objetivo: Caracterizar la distribución espacial de hipotiroidismo congénito (HC) en Colombia durante el periodo 2008-2021.

Metodología: Estudio ecológico exploratorio de múltiples grupos tipo mapeo de enfermedad. La fuente fue el registro de los resultados anormales del programa de tamizaje a partir de la medición de TSH en sangre de cordón de recién nacidos entre 2008-2021. Los análisis realizados fueron: Descriptivo de características demográficas, cálculo de la incidencia acumulada (IA) por casos totales (IAT), confirmados (IAC) y probables (IAP), concordancia entre IAT e IAC a través del coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC). Análisis de autocorrelación espacial global y local con el Índice de Moran (IM) y detección de

conglomerados espaciales. La inferencia se efectuó mediante simulación de Montecarlo con 999 permutaciones.

Resultados: Se evaluaron 5006 niños notificados con tamizaje anormal. El 53,11% fue masculino y la mediana de notificación fue de 12 días de vida. El 67,01% fueron casos confirmados. La IAC fue de 42,3/100 000 recién nacidos (1:2364). El CCC entre la IAT e IAC por departamentos y municipios fue pobre (CCC 0,56, IC 99% 0,43-0,67; 0,73, IC 99% 0,71-0,76 respectivamente). Se encontraron zonas con autocorrelación espacial local significativa (confianza de 99%), positiva en el sur y negativa en el norte del país.

Conclusiones: La IA de HC en Colombia fue mayor a la reportada hasta ahora en la literatura. La falta de acuerdo entre la IAT e IAC implica problemas en la activación del protocolo y retraso o ausencia del tratamiento oportuno. Se encontraron conglomerados que deben ser explorados.

Palabras clave: Hipotiroidismo Congénito, Geografía, Análisis Espacial, tamizaje neonatal.

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como la deficiencia de hormona tiroidea al nacimiento y es considerada como la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible (1,2). Sin detección y tratamiento oportuno, el HC se asocia con alteración en la función neurológica (3), lo que conlleva a un coeficiente intelectual menor de 20 puntos respecto a la población general, alteración en la memoria, atención y comportamiento; encefalopatía, epilepsia, trastornos psiquiátricos, menor nivel de madurez, autonomía y autoestima en la niñez (4) y la adultez (5). Las manifestaciones sistémicas incluyen alteración en la función auditiva (5), retraso en el crecimiento y compromiso de la talla final; pubertad precoz (6), sobrepeso y obesidad durante la niñez y juventud temprana (7).

El momento ideal para la detección del HC es la edad neonatal, siendo los primeros quince días críticos para identificar y tratar con el objetivo de evitar las secuelas neurológicas, ya que en este periodo aún se encuentra disponible hormona tiroidea materna en la circulación del neonato (1,8,9) y lo protege. Por lo general el recién nacido es asintomático, sin embargo, cuando se presentan signos que permiten la sospecha diagnóstica, el estado de la enfermedad es avanzado y refleja daño profundo y poco reversible con el tratamiento (1,8,10). El manejo implica la administración de levotiroxina en dosis ajustadas según el peso, la cual es accesible económica y efectiva para la prevención de secuelas y tratamiento de la deficiencia (1,11). Por lo anterior el diagnóstico temprano a través del programa de tamizaje

permite evitar las secuelas irreversibles con la administración del tratamiento oportuno evite secuelas irreversibles (1,2).

En Colombia el tamizaje neonatal para HC se inició partir del año 2000 (12) y cuenta con un marco legal que soporta el programa (18,19). Entre 2006 y 2010 se incluyó en Sistema Nacional de Vigilancia (SIVIGILA) de Colombia (13,14) y en la ley 1392 de 2010 de enfermedades huérfanas (15), que se enfoca en el diagnóstico y en las normas de protección para facilitar la detección y tratamiento temprano. Finalmente, el proceso de tamizaje se encuentra establecido en protocolo de vigilancia epidemiológica para defectos congénitos del Instituto Nacional de Salud (INS) (16,17).

El protocolo del INS (16,17) contempla dos opciones de muestra (cordón o talón), pero la que se realiza de manera rutinaria y obligatoria es la de cordón; la de talón queda reservada para recién nacidos hospitalizados en las unidades de cuidado neonatal (16,17). La muestra en cordón debe recolectarse en un tiempo no mayor de 20 minutos posterior al nacimiento y de talón durante las primeras 24 horas e incluso antes del egreso hospitalario (17). El procesamiento analítico de la Hormona estimulante de la Tiroides (TSH) generalmente se realiza mediante técnicas de ELISA, micro-ELISA o radio inmuno-ensayo (17) en laboratorios de referencia propios o contratados por la institución prestadora de servicios de salud en donde se atiende el nacimiento, y deben cumplir con la normativa del INS (20).

Según el protocolo, se define como caso probable al recién nacido vivo con prueba de TSH en cordón umbilical mayor al punto de corte establecido de 15 mUI/L, o 10 mUI/L en talón (16). En el caso de los recién nacidos prematuros, con bajo peso al nacer y/o fruto de embarazo múltiple deben re-tamizarse a los 15 días y a los 30 días en los casos de Síndrome de Down (16).

Todos los resultados positivos del tamizaje y/o re-tamizaje, deben ser notificados por la institución que atiende el parto al SIVIGILA de acuerdo con las indicaciones y orientaciones que emita el INS y deben ser ajustados según la confirmación diagnóstica (17). El caso confirmado de hipotiroidismo congénito se diagnostica en recién nacidos vivos o menores de un año, con niveles elevados de TSH en suero para el valor definido como rango normal para la técnica y tiroxina libre (T4L) o tiroxina total (si no se dispone T4L) inferior al valor definido dentro de los valores de referencia (16).

La caracterización de los casos notificados durante el periodo de estudio a través de la estadística espacial es una metodología novedosa, no realizada previamente en el país para este problema, que genera una oportunidad para evaluar los avances en el proceso de tamizaje y define la presencia conglomerados de enfermedad. Estos últimos, indican una tendencia espacial a la presencia de un evento o enfermedad, cuyo riesgo es relativamente alto para otras regiones circundantes(21). Su utilidad radica en la identificación de la carga de enfermedad en ciertas zona de riesgo y priorización de decisiones en salud pública (21) .

Materiales y métodos

Estudio ecológico exploratorio de múltiples grupos tipo mapeo de enfermedad. Se obtuvieron los datos básicos de los neonatos con diagnóstico probable o confirmado de hipotiroidismo congénito notificados y clasificados según las definiciones del INS que se encuentran disponibles en la plataforma de microdatos del SIVIGILA a partir de 2008 hasta 2021 (8,22).

Se seleccionaron las características de edad del momento de la notificación, sexo y tipo de seguridad social. Se obtuvieron los datos de nacimientos por departamento y municipio de procedencia de la madre durante el periodo 2008-2021, a través de los datos agregados de la plataforma del Departamento Nacional de estadística (DANE) (23).

Se calculó la incidencia acumulada de casos totales (IAT) con el total de casos; la Incidencia acumulada de casos confirmados (IAC) con los casos tamizados y confirmados con niveles de TSH y T4L en sangre periférica; y la incidencia acumulada de casos probables (IAP) con los casos tamizados que no fueron confirmados así: El numerador correspondió al número de casos agregados por departamento y municipio de procedencia de la madre por cada año y por el periodo notificado de los datos del INS. El denominador correspondió a número de nacimientos agregados por departamento y municipio de procedencia de la madre por cada año y periodo del estudio. El resultado fue multiplicado por un factor de 100 000 como constante

Se definió el porcentaje de confirmación como la proporción entre los niños confirmados y el total de casos reportados multiplicado por 100 como constante.

Análisis estadístico

Descriptivo: La variable categóricas sexo se presentó a través de su frecuencia absoluta y relativa. Las variables cuantitativas de edad y tiempo a la notificación se presentaron a través de medidas de tendencia central y dispersión según normalidad. Los datos fueron procesados con el programa estadístico libre R versión 4.2.1 (24).

Exploratorio: Se reportó la IAT, IAC, IAP y el porcentaje de confirmación según año y departamento a través de un *lasagne plot* (25). La incidencia acumulada municipal se reportó con mapas cuyas convenciones fueron: 42/100 000 (1:2380), 111/100 000 (1:900) y el máximo reporte. Los mapas fueron realizados con el programa QGIS Versión 3.24.3-Tisler (26). Se calculó el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (CCC) entre IAT e IAC con el fin de evaluar la reproducibilidad de los datos totales y confirmados (27). La inferencia se llevó a cabo usando la distribución bivariada t-student para evitar sensibilidad a datos atípicos. El resultado se interpretó según la clasificación de McBride (28).

Autocorrelación espacial:

Índice de Moran (IM): Con el fin de evaluar la hipótesis de existencia de autocorrelación espacial entre unidades de área, se utilizó el IM que requirió la definición de relaciones de contigüidad espacial representadas gráficamente como

una red. La magnitud de las interacciones espaciales dentro de una región fue cuantificada en una matriz de pesos W cuadrada, no estocástica, de dimensión $N \times N$, con entradas reales, no negativas y finitas. Para $i, j = 1, \dots, N$:

$$W = (w_{ij}) = \begin{pmatrix} 0 & w_{12} & w_{13} & \cdots & w_{1N} \\ w_{21} & 0 & w_{23} & \cdots & w_{2N} \\ w_{31} & w_{32} & 0 & \cdots & w_{3N} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{N1} & w_{N2} & w_{N3} & \cdots & 0 \end{pmatrix}$$

Se seleccionó la matriz W de pesos espaciales vía maximización del IM. Algunos criterios para construir la matriz W toman en cuenta la contigüidad física, y otros se basan en mediciones gráficas asociadas, o implican el cálculo de distancias entre los centroides de las regiones consideradas. Dentro de los criterios más conocidos se encuentran *el Criterio roca* en el que las unidades de área son vecinas si comparten un borde común, *el criterio reina* en el que las unidades de área son vecinas si comparten un borde o un vértice comunes, o *el Criterio de distancia fija* en el que dos áreas son vecinas si se encuentran a una distancia menor o igual a la establecida (29). La frontera compartida e incluso las covariables pueden ser consideradas. Sin embargo, para tener en cuenta la heterogeneidad espacial es mucho más eficiente el uso de funciones *Kernel* con anchos de banda variable, conocidos como *kernel* adaptativos(30). En este trabajo la matriz W se construyó con un *kernel* adaptativo de Epanechnikov utilizando los 11 vecinos más cercanos. La función *kernel Epanechnikov* se definió como

$$K(s_i, s_j) = \frac{3}{4} \left(1 - \frac{|s_i - s_j|}{h}\right)$$

donde s_i es el centroide del área i y h es el ancho de banda. El ancho de banda puede ser fijo o puede cambiar de acuerdo con la zona. Para este trabajo se definió el ancho de banda adaptativo como la máxima distancia de los k -Vecinos más cercanos. El IM estuvo dado por

$$IM = \frac{N Z'WZ}{S Z'Z}$$

donde

$$S = \sum_i \sum_j w_{ij}$$

En este caso el IM se maximizó para $k = 11$ vecinos más cercanos, logrando así un análisis local de autocorrelación espacial con base en el cual se detectaron conglomerados espaciales que en el mapa de autocorrelación espacial local (LISA) que aparece como zonas de alta-alta y baja-baja incidencia, utilizando un nivel de confianza de 99% de acuerdo con las pruebas de Montecarlo con 999 permutaciones.

Para el análisis de autocorrelación espacial: Se utilizó el programa GeoDa versión 1.12.1.131 (31).

- **Consideraciones éticas**

Este trabajo se ajustó a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), y a las normas establecidas en

la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que lo clasificó como “Sin riesgo”. No se requirió de consentimiento informado. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité asesor de la especialización en endocrinología pediátrica con acta 83/2021 y el comité de bioética facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (acta 027/2 022).

Resultados

Tipos de casos: Totales (IAT), confirmados (IAC) y casos probables (IAP)

Se evaluaron 5006 registros de niños tamizados con resultados positivos niveles de TSH de cordón mayores al punto de corte. El 53,11% (2659) fue masculino y la mediana de edad fue de 12 días en el momento del reporte (Rango intercuartílico (RIC) 26 días, Rango: 0-361 días). El 67,01% (3355) correspondió a casos confirmados. El 42,6% (2133 recién nacidos) fue reportado luego de los 15 días de vida, de los cuales el 30% fueron casos probables.

Incidencia acumulada por departamento

La media de IAT de hipotiroidismo congénito fue de 70,8 casos por cada 100 000 recién nacidos (IC 95% 55,5-89), lo que correspondió a un caso por mil cuatrocientos doce recién nacidos (1:1412). El 33,3% de los departamentos reportó IA por encima de este valor. La IAC fue de 42,3 por cada 100 000 recién nacidos vivos (IC 95% 30,3-56,8) o 1:2364. El 41% de los departamentos tuvo cifras superiores a esta media. Las incidencias acumuladas fueron variables en el tiempo

en los diferentes departamentos (**Figura 1**).

Las IAT más altas se observaron en los años 2012 (IAT =122), 2014 (IAT =178) y 2015 (IAT =166). Las IA de casos confirmados fue más alta en 2009 (IAT= 56), 2011 (IAT=51) y 2015 (IAT=166) casos por cada 100 000 recién nacidos.

A nivel de departamentos, las IAT más altas se presentaron en Guaviare en 2012 (IAT =645), 2014 (IAT =886) y 2015 (IAT =1118); Vaupés con 699 casos en 2014; San Andrés y Providencia con 687 en 2009; La Guajira con 524 en 2014 y Huila con 520 en 2014 y 521 en 2015, casos por 100 000 recién nacidos correspondientemente. En la **tabla y figura suplementaria 1** se encuentran los datos completos por departamento.

Periodo de notificación 2008-2013 por departamento

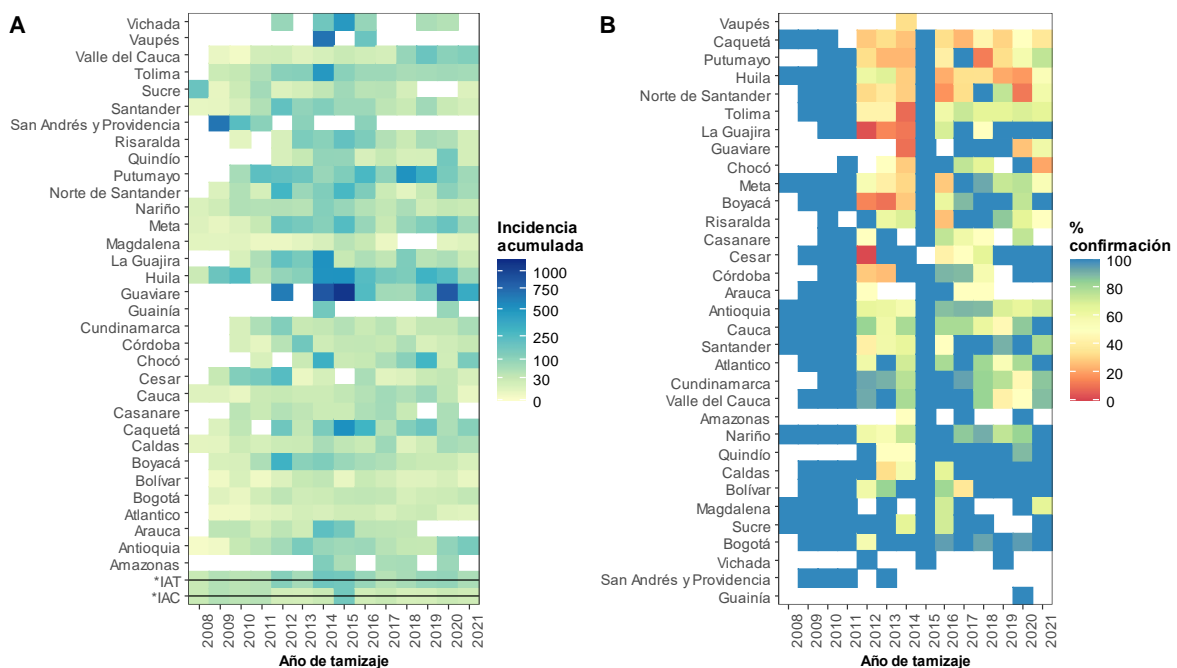
Los departamentos con menor cantidad de reportes durante el periodo de estudio fueron Guainía, Vaupés, Amazonas, San Andrés y Vichada (**Figura 1A**).

Las IAT más altas se observaron en los años 2012 (IAT=122), 2014 (IAT =178) y 2015 (IAT =166). Las IA de casos confirmados fue más alta en 2009 (IAC = 56), 2011 (IAC =51) y 2015 (IAC=166) casos por cada 100 000 recién nacidos.

A nivel de departamentos, las IAT más altas se presentaron en Guaviare en 2012 (AIT=645), 2014 (AIT=886) y 2015 (AIT=1118); Vaupés con 699 casos en 2014; San Andrés y Providencia con 687 en 2009; La Guajira con 524 en 2014 y Huila con 520 en 2014 y 521 en 2015, casos por 100 000 recién nacidos correspondientemente.

Entre 2008 a 2011 y en 2015 la totalidad de los casos fueron confirmados. Sin embargo luego de este periodo hubo una disminución de la confirmación de casos con mayor afectación en los departamentos de Vaupés, Caquetá, Putumayo, Huila y Norte de Santander. En contraste los departamentos con mayor porcentaje de confirmación fueron Bogotá, Bolívar, Nariño, Valle del Cauca, Cundinamarca y Antioquia, **figura 1B**. El CCC entre la IAT e IAC por departamentos fue pobre (CCC 0,56, IC 95% 0,43-0,67).

Figura 1. Incidencia acumulada total por 100 000 recién nacidos vivos (A) y porcentaje de confirmación sobre el total de casos notificados (B) por Departamento.



Fuente: Elaboración propia. IAT: Incidencia Acumulada Total. IAC: Incidencia Acumulada de casos Confirmados

Incendencia acumulada por municipio

Al analizar las IAT en 1122 municipios en los 13 años de estudio, se encontraron las mayores cifras en Herrán (Norte de Santander), Guavatá (Santander), San

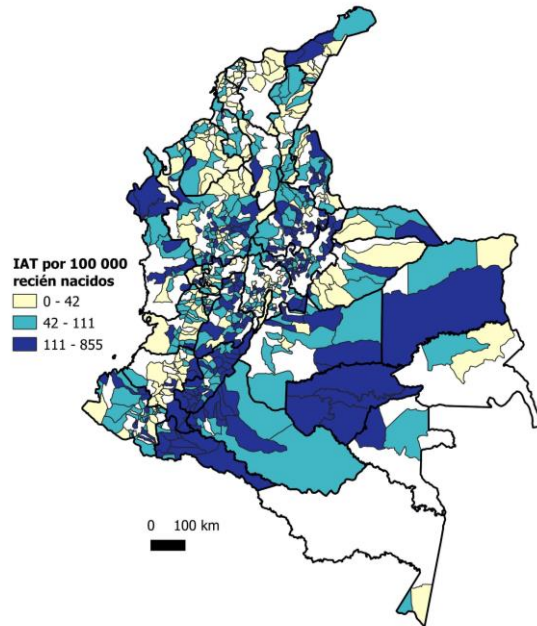
Agustín (Huila), Alpujarra (Tolima), Charta (Santander) y Recetor (Casanare) con más de 600 casos por cada 100 000 recién nacidos (1:167). El 39,92% (448) de los municipios no reportaron casos durante el tiempo de tamizaje (**figura 2A**).

Los municipios con mayores IAC fueron Recetor (Casanare), Chima (Santander) y San Eduardo (Boyacá) por encima de 500 casos por cada 100 000 recién nacidos (1:200). Los municipios con menor IAC fueron Ocaña (Norte de Santander), Malambo (Atlántico), Zona Bananera (Magdalena), El Banco (Magdalena) y La Dorada (Caldas) con IAT menor a 7 casos por cada 100 000 recién nacidos (1:14 000), (**figura 2B**).

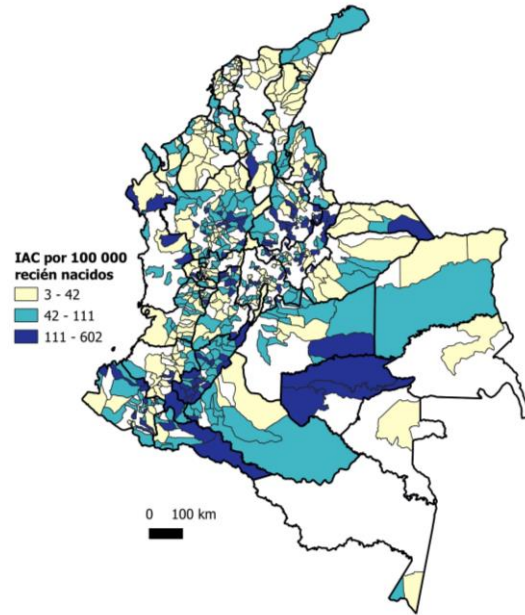
Respecto a las IAP, las cifras más altas correspondieron a los municipios de Guavatá (Santander), Alpujarra (Tolima), Herrán (Norte de Santander) y San Agustín (Huila) las cuales estuvieron por encima de 400 casos por cada 100 000 (1:250). Los municipios de Soacha (Cundinamarca), Sincelejo (Sucre), Popayán (Cauca), Bogotá y Soledad (Atlántico), tuvieron IAP menores a 2 casos por cada 100 000 recién nacidos (**figura 2C**).

Figura 2. Distribución espacial de la IAT (A), IAC (B), IAP (C) por municipio durante el periodo 2008-2021

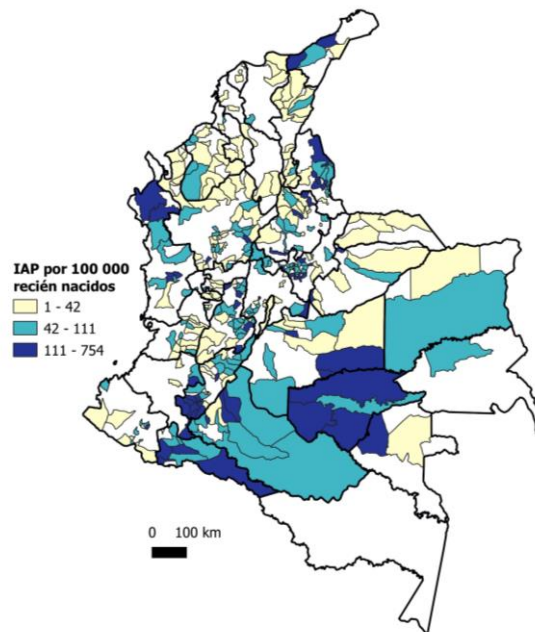
A.



B.



C.



Fuente: Elaboración propia. IAT: Incidencia Acumulada Total. IAC: Incidencia Acumulada de casos Confirmados. IAP: Incidencia Acumulada casos probables

Análisis espacial por conglomerados

El coeficiente de concordancia de Lin entre la IA total e IA confirmada por municipios fue pobre (CCC 0,73, IC 99% 0,71-0,76), por lo cual se realizó el análisis de conglomerados con todas las incidencias.

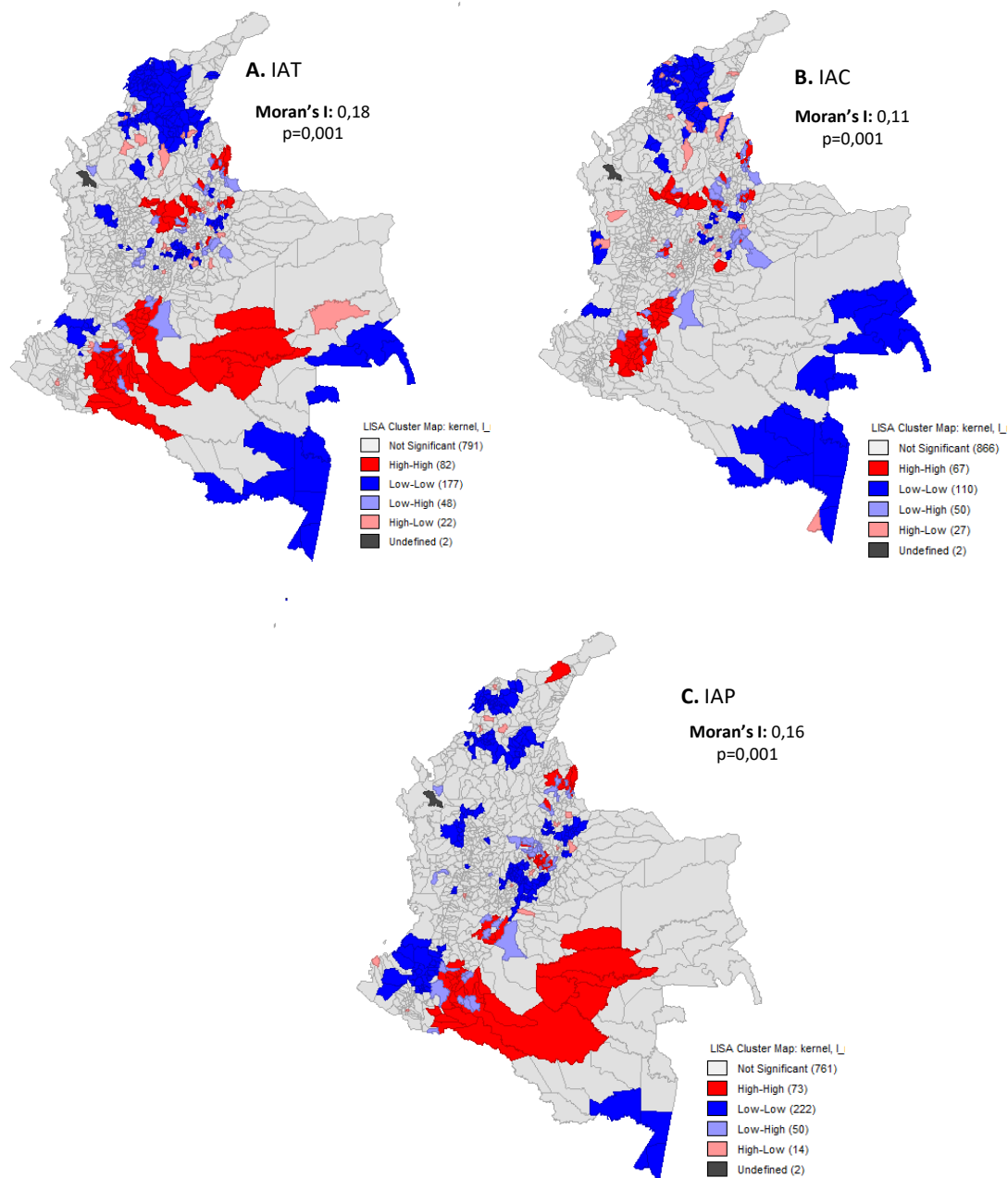
Al evaluar la presencia de conglomerados en la **figura 3A** para IAT se encontró un cinturón que comprometió parte del sur del Cauca, Putumayo, Centro y sur del Huila, Caquetá, parte del Meta, Guaviare, y otro correspondió a los departamentos de Norte de Santander, Santander y Antioquia. También se observó correlación espacial negativa significativa para Magdalena, norte de Bolívar, Cesar y Atlántico, Guainía, Amazonas y norte del Cauca.

En la **figura 3B** se observó un área de conglomerados para IAC en el sur del Huila y sur del Cauca. También se encontró un pequeño cinturón en el noroccidente de Boyacá y suroriente antioqueño. Hubo autocorrelación espacial negativa en Magdalena, Atlántico y norte de Bolívar; otro en Guainía, Vaupés y Amazonas lo mismo que en norte del Cauca, Córdoba y oriente del Chocó.

En la **figura 3C** se muestra la autocorrelación positiva obtenida para los casos probables en forma de cinturón conformado por los departamentos del Putumayo, sur del Huila, Caquetá y Guaviare. También en Norte de Santander, sur de Boyacá y La Guajira. Se encontró autocorrelación negativa en Nariño y el Cauca, Cundinamarca y Bogotá, occidente antioqueño, Sucre, Sur de Bolívar y Magdalena.

Los conglomerados fueron detectados como las zonas de autocorrelación espacial positiva estadísticamente significativa al 99% de confianza. ($p < 0,001$). (Figura 3).

Figura 3. Mapa LISA de conglomerados con matriz W kernel de las IAT (A), IAC (B) e IAP(C).



Fuente: Elaboración propia. Los colores rojo y azul indicaron correlación positiva, esto es valores altos rodeados de valores altos y valores bajos rodeados de valores bajos

respectivamente. Los colores rosado y azul claro indicaron correlaciones negativas, esto es, valores altos rodeados de valores bajos y valores bajos rodeados de valores altos respectivamente. IAT: Incidencia Acumulada Total. IAC: Incidencia Acumulada de casos Confirmados. IAP: Incidencia Acumulada casos probables

Discusión

En este estudio se encontró una IAC de HC de un caso por cada 2364 nacidos vivos, similar a lo reportado en otros estudios con reporte de uno por cada 2183 nacidos vivos (32). Esta IA se incrementa cuando se incluyen los casos probables no confirmados (1:1 412). En el presente estudio, las tasas de incidencia se calcularon con el total de nacimientos como denominador, con el supuesto de adherencia del 100% al protocolo, y puede diluir el resultado. Aun así la cifras presentadas son elevadas. En el mundo la incidencia acumulada de HC en general se encuentra entre uno por cada 3000-6700 recién nacidos tamizados (1,10,33), y en algunos lugares, se han reportado incidencias tan altas como uno en 600-2600 aproximadamente (12,33–37). Estas incidencias elevadas se han atribuido a poblaciones con alta consanguinidad, mejor rendimiento diagnóstico de los métodos de laboratorio, incremento de la captación de los pacientes, aumento en la supervivencia de los recién nacidos prematuros y disminución del umbral de detección de la TSH (38).

Sin embargo, la CCC fue pobre entre la IAT y la IAC debido a los casos probables no confirmados a nivel de departamento y municipio, lo cual refleja subregistro y sub-diagnóstico, y puede estar relacionado con la procesos de cobertura y ejecución

del programa de tamizaje. En los países desarrollados, la cobertura excede el 99,5% (34,39,40) y en los países en vías de desarrollo esta cifra se encuentra entre 74,77 y 85% (41). En Colombia el programa de tamizaje ha alcanzado coberturas entre el 70-80% (42). No obstante, una vez se define el caso probable, la proporción de casos que acuden a la cita de confirmación o inicio de tratamiento temprano alcanza un máximo de 73% con un promedio de 52%(43) y en el presente estudio, la confirmación ocurrió en el 67,2% de los casos. Sin embargo, la CCC fue pobre entre la IAT y la IAC debido a los casos probables no confirmados a nivel de departamento y municipio, lo cual refleja subregistro y sub-diagnóstico, y puede estar relacionado con la procesos de cobertura y ejecución del programa de tamizaje. En los países desarrollados, la cobertura excede el 99,5% (34,39,40) y en los países en vías de desarrollo esta cifra se encuentra entre 74,77 y 85% (41). En Colombia el programa de tamizaje ha alcanzado coberturas entre el 70-80% (42), no obstante, una vez se define el caso probable, la proporción de casos que acuden a la cita de confirmación o inicio de tratamiento temprano alcanza un máximo de 73% con un promedio de 52%(43) y en el presente estudio, la confirmación ocurrió en el 67,2% de los casos.

En este estudio, la mediana de reporte fue a los doce días de vida, pero el 42,6% ocurrió luego de las dos semanas y el 30% de estos niños fueron casos probables que no se confirmaron luego de tener el resultado de TSH del tamizaje e implicó la no activación del protocolo en estos casos. Se ha descrito que el tratamiento debe iniciarse dentro de los primeros quince días de vida para evitar secuelas neurológicas, siendo esta ventana de oportunidad esencial en el objetivo de prevención del programa (8,9,16,44). Aunque no hay información sobre la

oportunidad del inicio del tratamiento, la adherencia o aspectos de seguimiento, este hallazgo es evidencia de una falla grave que debe ser revisada en el proceso administrativo del programa.

Respecto al comportamiento del reporte, departamentos como Guanía, Vaupés, Amazonas, San Andrés y Vichada tuvieron cifras nulas en algunos años, no esperable por el número de nacimientos por departamento como unidad de área y el reporte en otros momentos, lo cual sugiere problemas en la activación del programa en estos territorios. Por otra parte, se presentó confirmación del 100% de los casos durante 2008 a 2011 en los departamentos que reportaron, probablemente atribuible a la transición del inicio del programa. También se observa este porcentaje en el año 2015, en este caso se desconoce la razón de este comportamiento. Sin embargo, conforme se incrementó el número de casos, la confirmación fue disminuyendo en el periodo entre 2011-2021 en todo el país.

En este estudio fue llamativa la presentación de valores superiores al promedio en 41% de los departamentos, lo que sugirió conglomerados. Las IA por encima del promedio nacional, que correspondieron a áreas con baja población pero con casos no esperados, se localizaron predominantemente en municipios de Norte de Santander, Santander, Huila y Casanare. Con las IAT se encontraron dos áreas de conglomerados en el sur y nororiente del país. Con las IAC, el área se preserva hacia sur del Huila, sur del Cauca, el noroccidente de Boyacá y suroriente Antioqueño. Con las IAP el conglomerado se encuentra en un área que incluye los departamentos del Putumayo, sur del Huila, Guaviare y Caquetá, siendo esta la

zona problema del programa debido a que se son casos probables que no se confirman. En general, las áreas de conglomerados requieren estudios para valorar relaciones causales o explicativas a nivel ambiental, social, cultural, y relacionadas con el acceso a los servicios de salud.

En la literatura se ha descrito diferencias en la distribución espacial de HC adjudicadas a factores ambientales por disponibilidad de yodo (45–47), niveles elevados de nitratos en el agua, cadmio, perclorato o nitritos en el suelo y el uso de fertilizantes en el control de plagas (48–51), que también pudieran ser la causa de los conglomerados en el país. Igualmente se ha encontrado incremento de la incidencia de HC en áreas semiáridas, con exposición de radiación solar entre 315-301KJ/m² y con precipitación de lluvias anual de 500 a 600mm, siendo menor en áreas con una mayor humedad, y en zonas con suelos más salados en alturas bajas del nivel del nivel del mar (52). Estos factores pueden afectar la nutrición, el contenido de yodo alimentos, y compromiso en el funcionamiento de la glándula tiroidea de la madre y el recién nacido (52).

Otras causas atribuidas al proceso de confirmación de los casos, corresponden a dificultades con el acceso a los servicios de salud y nivel educativo de la madre (34,53). La consanguinidad es un factor que potencia la herencia autosómica recesiva de desórdenes en la formación de la glándula (disgenesia, agenecia o ectópica) o dishormonogénesis, frecuente en comunidades muy pequeñas y poco accesibles (52). Todos estos factores deben ser explorados en estudios posteriores.

Otro hallazgo de importancia correspondió a la autocorrelación espacial negativa en la zona norte de del país, Amazonas y norte del Cauca en los casos totales. Esto también se ratificó en conjunto con el análisis de los casos confirmados. Puede ocurrir por la presencia de pocos casos y la posibilidad de subregistro dentro del sistema, así como por las inconsistencia entre las diferentes medidas de incidencia. En estudios previos, se ha encontrado que el tamizaje no centralizado puede generar disparidades en salud a nivel geográfico tal como lo sugiere la cobertura en Bogotá en el año 2012 del 100% y del 0 al 40% en departamentos como Amazonas, Córdoba, Guainía, Guajira y Guaviare (42,54), junto con municipios en los que se desconoce la cobertura del tamizaje (54). Este aspecto será explorado en un estudio en curso por el grupo de investigación con datos agregados poblacionales.

La principal fortaleza de este estudio fue contar con el registro nacional de tamización neonatal en HC, el cual es la fuente de información oficial para la toma de decisiones de política pública en vigilancia epidemiológica y posee un numero robusto de casos recolectados durante trece años de vigencia del programa. Adicionalmente, este es un estudio realizado través de una metodología novedosa que incluye elementos de la estadística espacial en enfermedades crónicas. Los resultados permiten conocer la incidencia a nivel nacional, departamental y municipal; evaluar el programa de tamizaje neonatal con la identificación de áreas requieren intervención, e identificar otras que deben explorarse con alguna relaciones causales.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la dificultad en la discriminación de casos normales, transitorios o permanentes (dishormonogenesis, agenesia/disgenesia), el fenómeno de migración interna y externa, el diagnóstico de hipotiroidismo central propio del tamizaje con TSH (55), la dificultad en la verificación de la calidad de los datos (registros secundarios tomados por múltiples personas a nivel nacional), alta probabilidad de subregistro, el fenómeno de migración interna y externa, y la carencia de información sobre la evaluación de los procesos internos del programa.

Como trabajo futuro se hace necesario el estudio de la correlación espacial multivariada y de los conglomerados, involucrando todos los factores potencialmente causantes de estos patrones espaciales.

Conclusiones

Se encuentra evidencia de que la incidencia acumulada de hipotiroidismo congénito en Colombia es mayor a la reportada hasta ahora en la literatura. La falta de acuerdo entre los casos totales y los confirmados muestra incertidumbre en la ejecución del programa, lo cual evita que todos los afectados reciban el tratamiento apropiado. Adicionalmente, es necesario profundizar en los motivos que generan los conglomerados espaciales de hipotiroidismo. Se hace urgente explorar condiciones de salud, genéticas, ambientales y socioeconómicas de estas zonas que puedan contribuir al desarrollo de HC. Finalmente, es importante explorar la autocorrelación espacial negativa. Aunque esta puede ser generada por los errores de medida, ya que áreas con alta incidencia de HC se rodean de áreas con baja incidencia, es

importante explorar la posible heterogeneidad en las características de los municipios vecinos relacionadas con la aparición de la enfermedad.

Material suplementario

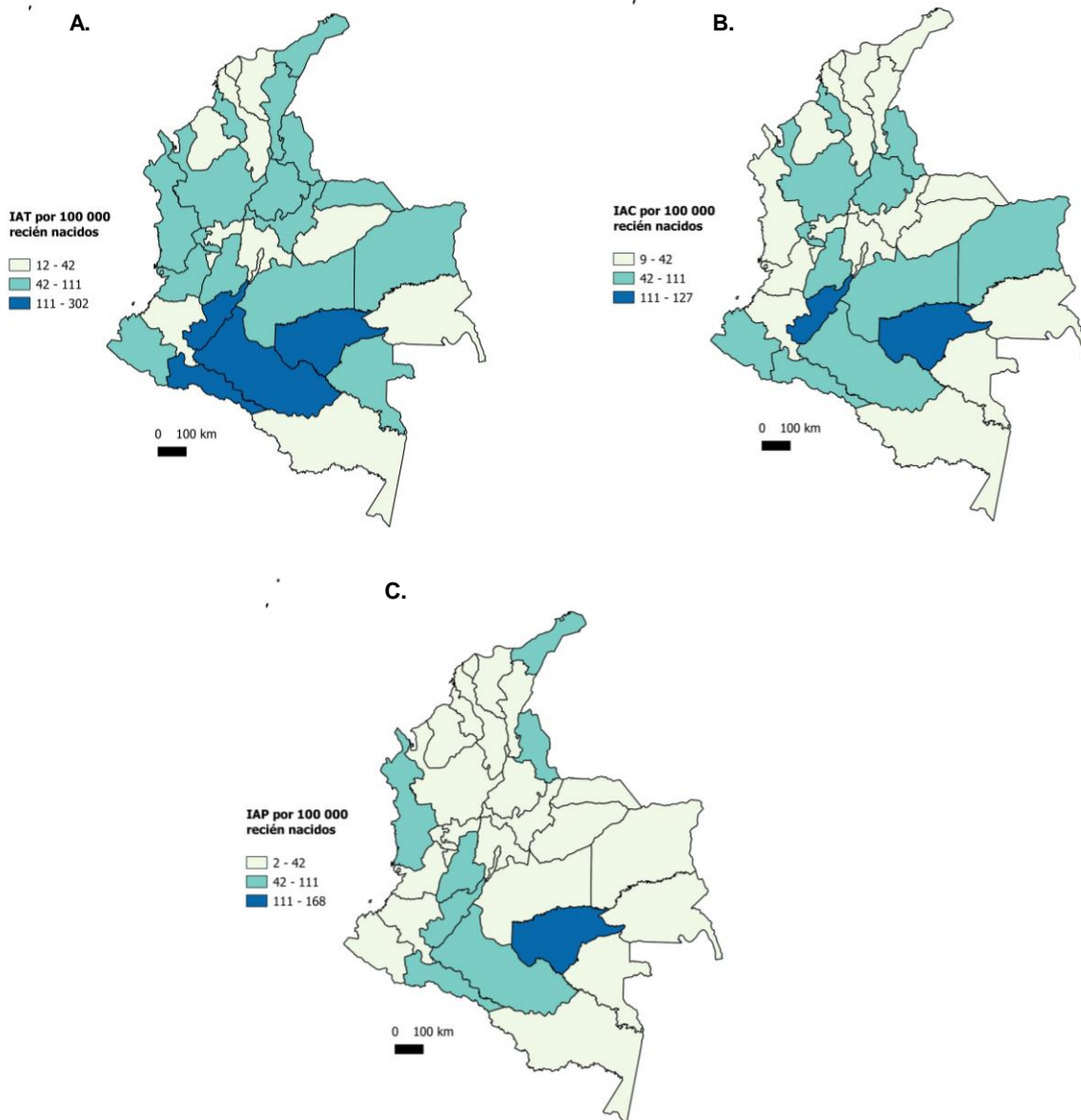
Tabla suplementaria 1. IAT, IAC y IAP y razones durante el periodo 2008-2021

Departamento	^a IAT	^b Razón	^a IAC	^b Ra- zón	^a IAP	^b Razón	^c Nacimien- tos	^c CT	^c CC	^c CP
Amazonas	31,7	3150	21,2	4725	10,6	9450	18900	6	4	2
Antioquia	66,3	1509	50,0	1999	16,2	6156	1077346	714	539	175
Arauca	48,3	2072	27,3	3656	20,9	4781	62158	30	17	13
San Andrés y Providencia	95,4	1048	86,7	1153	8,7	11533	11533	11	10	1
Atlántico	15,2	6583	12,7	7882	2,5	39971	559596	85	71	14
Bogotá	24,9	4012	23,2	4313	1,7	57333	1375982	343	319	24
Bolívar	15,6	6417	13,3	7503	2,3	44335	487689	76	65	11
Boyacá	73,1	1368	34,5	2897	38,6	2591	220203	161	76	85
Caldas	35,9	2788	30,6	3264	5,2	19118	133829	48	41	7
Caquetá	129,3	774	73,6	1359	55,7	1796	100563	130	74	56
Casanare	34,3	2916	24,3	4109	10,0	10044	90398	31	22	9
Cauca	36,9	2707	27,7	3610	9,2	10829	249062	92	69	23
Cesar	53,5	1870	33,1	3022	20,4	4904	299163	160	99	61
Chocó	81,7	1224	29,0	3445	52,7	1898	93008	76	27	49
Córdoba	37,5	2669	21,9	4571	15,6	6415	365645	137	80	57
Cundinamarca	40,3	2483	35,8	2795	4,5	22235	489159	197	175	22
Guainía	19,2	5220	9,6	10439	9,6	10439	10439	2	1	1
Guaviare	301,7	331	134,1	746	167,6	597	17900	54	24	30
Huila	211,9	472	119,9	834	92,0	1087	269468	571	323	248
La Guajira	94,0	1064	38,4	2606	55,6	1798	231948	218	89	129
Magdalena	11,8	8471	9,3	10730	2,5	40239	321914	38	30	8
Meta	101,2	989	69,0	1449	32,2	3109	214514	217	148	69
Nariño	52,2	1914	45,1	2217	7,1	14039	252698	132	114	18
Norte de Santander	90,5	1106	46,9	2132	43,6	2296	298499	270	140	130
Putumayo	169,6	590	80,0	1250	89,6	1116	62487	106	50	56
Quindío	36,4	2744	30,4	3293	6,1	16467	82333	30	25	5
Risaralda	60,3	1658	44,3	2259	16,0	6234	155850	94	69	25
Santander	66,5	1505	46,7	2141	19,7	5064	415260	276	194	82
Sucre	43,3	2312	41,4	2418	1,9	52596	210383	91	87	4
Tolima	101,4	987	49,5	2020	51,8	1929	256519	260	127	133
Valle del Cauca	45,4	2203	32,4	3083	12,9	7723	733703	333	238	95
Vaupés	44,5	2245	11,1	8980	33,4	2993	8980	4	1	3
Vichada	67,0	1493	42,6	2346	24,4	4106	16422	11	7	4

Fuente: Elaboración propia

^a Incidencia acumulada por 100 000 recién nacidos, ^b Razón: 1 caso por número de recién nacidos. IAT: Incidencia Acumulada Total. IAC: Incidencia Acumulada de casos Confirmados. IAP: Incidencia Acumulada casos probables, ^c CT: Casos totales, CC: Casos confirmados, CP: Casos probables

Figura suplementaria 1. IAT (A), IAC (B) e IAP (C) por departamento durante el periodo 2008-2021



Fuente: Elaboración propia

IAT: Incidencia Acumulada Total. IAC: Incidencia Acumulada de casos Confirmados. IAP: Incidencia Acumulada casos probables

Referencias bibliográficas

1. Sperling MA. Sperling Pediatric Endocrinology. Elsevier Health Sciences; 2020. 1072 p.
2. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [citado 5 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558913/>
3. Bernal J. Action of thyroid hormone in brain. J Endocrinol Invest. 1 de marzo de 2002;25(3):268-88.
4. Peter NG, Forke CM, Ginsburg KR, Schwarz DF. Transition From Pediatric to Adult Care: Internists' Perspectives. Pediatrics. 1 de febrero de 2009;123(2):417-23.
5. Léger J. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. European Journal of Endocrinology. 1 de febrero de 2015;172(2):R67-77.
6. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. enero de 1995;80(1):276-9.
7. Chen SY, Lin SJ, Lin SH, Chou YY. Early Adiposity Rebound and Obesity in Children with Congenital Hypothyroidism. Pediatrics & Neonatology. 1 de abril de 2013;54(2):107-12.
8. Ospina M, Prieto F, Walteros D, Quijada H. Defectos Congénitos. 2020;29.
9. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children With Congenital Hypothyroidism: Long-Term Intellectual Outcome After Early High-Dose Treatment. Pediatr Res. febrero de 2009;65(2):242-8.
10. Weiner A, Oberfield S, Vuguin P. The Laboratory Features of Congenital Hypothyroidism and Approach to Therapy. Neoreviews. enero de 2020;21(1):e37-44.
11. de Céspedes C, Trejos R, Umaña L, Artavia E, Casco T, Rodríguez S, et al. Programa nacional de tamizaje neonatal masivo de hipotiroidismo congénito y enfermedades metabólicas hereditarias en Costa Rica. En 1995.
12. MdSyPS C. Guía de práctica clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido Minsalud Colombia. 2013;1-7.
13. Bermúdez AJ, Valera D de los Á, Robayo DB, Ascencio A, Ching RB. Desarrollo de la tamización neonatal en Colombia: espectrometría de masas en tándem. Pediatr. 1 de abril de 2015;48(2):47-54.
14. Ministerio de la Protección Social. Decreto Número 3518 de 2006 por el cual se crea y reglamenta el Sistema de Vigilancia en Salud Pública y se dictan otras disposiciones. 2006;

15. Congreso de la república. Ley 1392 de 2010 [Internet]. 1392 jul 2, 2010. Disponible en: http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1392_2010.html
16. INS. Protocolo de Vigilancia de Defectos Congénitos. Código 215. 24 de enero de 2023;6:43.
17. Ministerio de Salud. Tamizaje neonatal en Colombia [Internet]. 2020 2020 p. 49. Disponible en: <https://consultorsalud.com/wp-content/uploads/2020/10/Programa-de-Tamizaje-Neonatal-en-Colombia.pdf>
18. de Planeación S, Sectorial G. Acuerdo 117 de 1998 (Diciembre 29). 1998;
19. Hernández Mora OL, Rivera Vega SM. Gestión del conocimiento relacionado con las normas técnicas de detección temprana de la resolución 0412 de 2000, en los médicos que intervienen en la atención de los programas de detección temprana. 2016;
20. Bermúdez A, Robayo D, Rosero M, Ascencio A. Tamizaje neonatal Vigilancia por el laboratorio. Actualización de recomendaciones técnicas y operativas para el laboratorio. INS Imprenta Nacional Bogotá. 2014;82:1-80.
21. Takahashi K, Shimadzu H. Detecting multiple spatial disease clusters: information criterion and scan statistic approach. International Journal of Health Geographics. 2 de septiembre de 2020;19(1):33.
22. SIVIGILA. Portal Sivigila Buscador [Internet]. 2019 [citado 3 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://portalsivigila.ins.gov.co/Paginas/Buscador.aspx>
23. DANE. Departamento Nacional de Estadística Colombia [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/>
24. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
25. Swihart BJ, Caffo B, James BD, Strand M, Schwartz BS, Punjabi NM. Lasagna plots: A saucy alternative to spaghetti plots. Epidemiology. septiembre de 2010;21(5):621-5.
26. QGIS Development Team. QGIS Geographic Information System [Internet]. QGIS Association; 2022. Disponible en: <https://www.qgis.org>
27. Lin LIK. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. Biometrics. 1989;45(1):255-68.
28. McBride G. A proposal for strength-of-agreement criteria for Lin's concordance correlation coefficient. NIWA client report: HAM2005-062. 2005;45:307-10.
29. Baddeley A, Rubak E, Turner R. Spatial Point Patterns: Methodology and Applications with R. CRC Press; 2015. 830 p.
30. Bivand RS, Pebesma E, Gómez-Rubio V. Applied Spatial Data Analysis with R [Internet]. 2.^a ed. New York: Springer-Verlag; 2013 [citado 17 de marzo de 2019]. (Use R!). Disponible en: <https://www.springer.com/la/book/9781461476177>

31. Anselin. GeoDa [Internet]. 2018. Disponible en: <https://geodacenter.github.io/>
32. Peñaloza L, Forero C, Céspedes C. Caracterización de pacientes con hipotiroidismo congénito en el Hospital Universitario San Ignacio entre 2001 y 2017. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2020;40(3):528-33.
33. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr*. mayo de 1979;94(5):700-5.
34. Olivieri A, Fazzini C, Medda E, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):86-93.
35. Queiruba G, Lemes A, Ferola C, Machado M, Queijo C, Garlo P. *Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*. Montevideo: BPS, Centro de Estudios en Seguridad Social, Salud y Administración. 2010;
36. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2011;96(8):2422-9.
37. Keshavarzian E, Valipoor AA, Maracy MR. The incidence of congenital hypothyroidism and its determinants from 2012 to 2014 in Shadegan, Iran: a case-control study. *Epidemiol Health*. 2016;38:e2016021.
38. Xu Y hua, Qin Y feng, Zhao Z yan. [Retrospective study on neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China in the past 22 years]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. enero de 2009;47(1):18-22.
39. Groselj U, Tansek MZ, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, et al. Newborn screening in southeastern Europe. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1 de septiembre de 2014;113(1):42-5.
40. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de marzo de 2014;28(2):175-87.
41. Zhao DH, Shen Y, Gong JM, Meng Y, Su L, Zhang X. Newborn screening for congenital hypothyroidism in Henan province, China. *Clin Chim Acta*. 15 de enero de 2016;452:58-60.
42. Antequera DV, Páez ALM, Bermúdez A, Robles RG. Importancia de una propuesta para la implementación de un programa de tamizaje neonatal expandido en Colombia. *Revista Med*. 2019;27(2):21-33.
43. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inher Metab Dis*. agosto de 2007;30(4):466-81.
44. Martínez M, Pacheco O, Gonzalez N, Misnada S, Bayona R. *Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Defectos Congénitos*. Instituto Nacional de Salud [Internet]. 10 de enero

de 2020; Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Defectos%20congenitos.pdf

45. Deng K, He C, Zhu J, Liang J, Li X, Xie X, et al. Incidence of congenital hypothyroidism in China: data from the national newborn screening program, 2013–2015. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1 de junio de 2018;31(6):601-8.
46. Yao YN, Yuan XL, Zhu J, Xiang LC, Li Q, Deng K, et al. Geographic variations in the incidence of congenital hypothyroidism in China: a retrospective study based on 92 million newborns screened in 2013–2018. *Chin Med J (Engl)*. 20 de septiembre de 2021;134(18):2223-30.
47. Du Y, Gao Y, Meng F, Liu S, Fan Z, Wu J, et al. Iodine Deficiency and Excess Coexist in China and Induce Thyroid Dysfunction and Disease: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 6 de noviembre de 2014;9(11):e111937.
48. van Maanen JM, van Dijk A, Mulder K, de Baets MH, Menheere PC, van der Heide D, et al. Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. *Toxicol Lett*. junio de 1994;72(1-3):365-74.
49. Mehrnejat N, Yazdanpanah H, Fadaei Nobari R, Hashemipour M, Maracy M, Moafi M, et al. Spatial Analysis of Neonatal Congenital Hypothyroidism and Nitrate as an Environmental Pollutant in Isfahan Province During 2010-2013. *Int J Prev Med*. 14 de agosto de 2015;6:76.
50. Sauerbrey G, Andrée B, Kunze M, Mey W. [Endemic struma and its relation to various drinking water factors in 4 communities of the Suhl district]. *Z Gesamte Inn Med*. 1 de mayo de 1989;44(9):267-70.
51. Hashemipour M, Kelishadi R, Amin MM, Poursafa P, Rashidi M, Mehrnejat N, et al. The association between familial and environmental factors and prevalence of congenital hypothyroidism in center of Iran. *Environ Sci Pollut Res Int*. febrero de 2021;28(7):8434-41.
52. Karimi A, Hashemipour M, Asadollahi K, Daliri S. Investigating the incidence rate and geographical distribution of congenital hypothyroidism among neonates in Isfahan province using geographic information system (GIS) between 2002 and 2015. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 28 de enero de 2020;33(1):35-45.
53. Leng J, Shao P, Zhang S, Li N, Pan L, Liu H, et al. Maternal education and newborn thyroid-stimulating hormone level in a congenital hypothyroidism screening program. *J Matern Fetal Neonatal Med*. agosto de 2020;33(16):2730-4.
54. Mena CAM, Ahumada CA. Causas de bajas coberturas de Tamizaje Neonatal en hospitales de Córdoba. *CES Salud Pública*. 2018;9(1):12-21.
55. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. febrero de 2020;27(1):63-9.