



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: ASPECTOS ACTUALES

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: CURRENT ASPECTS

AUTORA

BÁRBARA FERNÁNDEZ ROMERO

DIRECTORA

GLORIA BUENO LOZANO

Departamento de Pediatría, Radiología y

Medicina Física

Facultad de Medicina

ZARAGOZA, 2017

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo congénito es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular presente al nacimiento, por producción deficiente o resistencia a su acción en los tejidos diana. Puede ser, primario, central o periférico. Esporádico o hereditario. Permanente o transitorio.

Justificación: El diagnóstico temprano del hipotiroidismo congénito, y el inicio del tratamiento sustitutivo de forma precoz, permite superar la discapacidad intelectual asociada.

Objetivo general: Revisar la literatura científica actual para facilitar la descripción y comprensión de los dos casos clínicos que se presentan, y así, mostrar la relevancia de esta prevalente enfermedad.

Metodología: Las bases de datos consultadas para la revisión bibliográfica, y presentación de los dos casos clínicos, fueron PubMed, Elsevier y Scielo. Igualmente, buscadores como Google Académico, libros, protocolos, programas de cribado neonatal en España, guías de prácticas clínicas y documentos de consenso.

Resultados: Caso 1: Recién nacido femenino de cinco días de vida que nace vía vaginal y, tras punción capilar del talón a las 48 horas de vida para la realización del cribado neonatal, se detecta una TSH de 349,3 μ U/ml, siendo el resto de determinaciones normales. Caso 2: Recién nacido femenino a la que se le detecta una TSH en el cribado neonatal de 194 μ U/ml, en la extracción de sangre venosa el 8º día de vida para realizar diagnóstico de confirmación mediante determinación de TSH (365 μ U/ml) y T4L (0,4 ng/dl).

Discusión: Diversos estudios consultados recomiendan tener en cuenta variables como el sexo, semanas de gestación, clínica, resultados en las pruebas de cribado neonatal, diagnósticos de confirmación, tratamientos y seguimientos. Indicaciones que se cumplen de acuerdo a las recomendaciones de guías y protocolos.

Conclusiones: La implantación del cribado neonatal se considera una actuación esencial dentro de los Programas de Prevención de Salud Pública. Los casos presentados han sido diagnosticados y tratados de forma muy precoz (antes de la primera semana de vida), lo que indica el buen funcionamiento de dicho Programa en la Comunidad Autónoma de Aragón.

PALABRAS CLAVE: hipotiroidismo congénito, programa de cribado neonatal, detección precoz del hipotiroidismo congénito, tratamiento hormonal sustitutivo, levotiroxina.

ABSTRACT

Introduction: Congenital hypothyroidism is the result of a decrease in the biologic activity of the thyroid hormones on the tissue level present in the birth, for a deficient production or for a resistance to its action on the target tissues. It can be primary, central or peripheral. According to the heredity, it can be sporadic or hereditary, permanent or temporary.

Justification: The early diagnosis of congenital hypothyroidism, as well as the start of the replacement therapy at an early stage, allows for overcoming the intellectual disability related to the mentioned illness.

Overall objective: To review the current scientific literature to facilitate the description and comprehension of the two clinical cases that are going to be presented, and to show the relevance of this prevalent illness.

Methodology: The databases used for the bibliographic review, and for the presentation of the two clinical cases, were PubMed, Elsevier and Scielo. Likewise, it has been used browsers like Google Scholar, books, protocols, neonatal screening programs in Spain, clinical practical guides and consensus documents.

Results: Clinical case 1: The first one is a female new born with only 5 days of life who was born via vaginal and that, after finger prick in the heel when 48 hours of life for the realization of newborn screening, a 349,3 μ U/ml TSH is detected, being normal the rest of determinations. Clinical case 2: The second one is a female new born who has been detected a 194 μ U/ml TSH in the neonatal screening, in the venipuncture on the eighth day of life to make a diagnosis of confirmation by TSH (365 μ U/ml) and T4L (0,4 ng/dl) determination.

Discussion: Several studies consulted recommend to take into account variables such as gender, weeks of pregnancy, clinic, neonatal screening programs results, diagnoses of confirmation, treatments and monitoring. Indications that are fulfilled according to the recommendations of guides and protocols.

Conclusions: The implementation of neonatal screening is considered an essential intervention in the Prevention Programs of Public Health. The presented cases have been diagnosed and treated very early (before the first week of life), which indicates the good performance of this Program in the Autonomous Community of Aragon.

KEYWORDS: congenital hypothyroidism, screening program, early detection of congenital hypothyroidism, hormonal substitutive therap, levothyroxine.

ABREVIATURAS

- AAP:** American Academy of Pediatrics
- ACTH:** Hormona Adrenocorticotropa
- ADN:** Ácido Desoxirribonucleico
- AECNE:** Asociación Española de Cribado Neonatal
- AEP:** Asociación Española de Pediatría
- AF:** Antecedentes Familiares
- CCAA:** Comunidades Autónomas
- CI:** Cociente de Inteligencia
- DUOX2:** Oxidasa Tiroidea 2 (Dual Oxidasa 2)
- DUOXA2:** Factor de Maduración de la Dual Oxidasa 2
- ESPE:** European Society for Paediatric Endocrinology
- FC:** Frecuencia Cardiaca
- FOXE1:** TTF-2 (Factor de Transcripción Tiroideo 2)
- FR:** Frecuencia Respiratoria
- GC:** Glucemia Capilar
- GH:** Hormona de Crecimiento
- HC:** Hipotiroidismo congénito
- HCULB:** Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- HHEX:** Homeobox, Hematopoietically Expressed
- H₂O₂:** Peróxido de Hidrógeno
- IGSF1:** Miembro 1 de la Superfamilia Ig
- IgG:** Inmunoglobulina G
- INE:** Instituto Nacional de Estadística
- ITU:** Infección del Tracto Urinario
- I¹²³:** Yodo 123
- JCR:** Journal Citation Reports
- LT4:** Levotiroxina Sódica Sintética
- MCT8:** Transportador de Monocarboxilatos 8
- NKX2.1:** Factor de Transcripción Tiroideo 1 (TITF1-1)
- NIS:** Transportador de sodio y yodo
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PAX8:** Paired Box Gene

PC: Perímetro Cefálico

PKU: Fenilcetonuria

PTU: Propiltiouracilo

RN: Recién Nacido

RTSH: Receptor de TSH

SECISBP2: Proteína Ligadora de Secuencia de Incorporación de Selenoceisteína (SBP2)

SNC: Sistema Nervioso Central

T^a: Temperatura

T3: 3,5,3'-l-Triyodotironina

T4: 3,5,3',5'-l-Tetrayodotironina o Tiroxina

T4L: 3,5,3',5'-l-Tetrayodotironina Libre o Tiroxina Libre

T4T: Tetrayodotironina Total

T3L: 3,5,3'-l-Triyodotironina Libre

TBII o TRab: Anticuerpos frente al receptor de TSH de tipo bloqueante

Tg: Tiroglobulina

TRH: Hormona Liberadora de Tirotropina

TSH: Tirotropina

TTF1: Factor de Transcripción Tiroideo 1 (NKX 2.1)

TTF2: Factor de Transcripción Tiroideo 2 (FOXE1)

Tc⁹⁹: Radioisótopo Pertecnetato de Sodio

TPO: Tiroperoxidasa o Peroxidasa Tiroidea

VHB: Virus de la Hepatitis B

VO: Vía Oral

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	2
ABREVIATURAS.....	4
INTRODUCCIÓN.....	7
PRESENTACIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
I. MARCO TEÓRICO.....	9
1.1. Glándula tiroideas y hormonas tiroideas.....	9
1.2. Función tiroidea fetal y embriogénesis.....	10
1.3. Hipotiroidismo congénito.....	11
1.3.1. Clasificación.....	12
1.3.2. Etiología.....	12
1.3.2.a Hipotiroidismo congénito primario.....	12
1.3.2.b Hipotiroidismo congénito central.....	14
1.3.2.c Hipotiroidismo congénito periférico.....	14
1.3.2.d Hipotiroidismo congénito transitorio.....	15
1.3.3. Genética molecular e hipotiroidismo congénito.....	15
1.3.4. Incidencia.....	17
1.3.5. Clínica.....	18
1.3.6. Diagnóstico. Programa de cribado neonatal.....	20
1.3.6.a Generalidades	21
1.3.6.b Historia del cribado neonatal.....	22
1.3.6.c Programa de detección precoz en España.....	23
1.3.6.d Diagnóstico precoz del Hipotiroidismo congénito.....	24
1.3.6.e Confirmación diagnóstica.....	25
1.3.6.f Diagnóstico etiológico.....	26
1.3.6.g Reevaluación.....	27
1.3.7. Tratamiento.....	27
1.3.7.a Indicaciones de tratamiento.....	27
1.3.7.b Dosis.....	29
1.3.7.c Monitorización del tratamiento.....	30
1.3.8. Evolución y seguimiento.....	31
II. MARCO METODOLÓGICO.....	32
DOS CASOS CLÍNICOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN RECIÉN NACIDOS DETECTADOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO LOZANO BLESA DE ZARAGOZA	
III. DISCUSIÓN.....	39
IV. CONCLUSIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
ANEXO I.....	50

INTRODUCCIÓN

PRESENTACIÓN

El presente trabajo fin de grado se estructura en primer lugar en esta parte introductoria que incluye la justificación del trabajo. A continuación, comienza el primer capítulo que refleja las bases teóricas en las que nos hemos apoyado, y en el segundo capítulo se muestra el marco metodológico con el desarrollo de dos casos clínicos.

El primer capítulo o marco teórico del estudio se divide en tres apartados. El primero de ellos ofrece una visión general de la glándula tiroideas y hormonas tiroideas. En el segundo, se describe la función tiroidea fetal y embriogénesis. En el tercer epígrafe se presenta el hipotiroidismo congénito, que incluye la clasificación, etiología, genética molecular, incidencia, clínica y diagnóstico. En este último apartado se hace un repaso al programa de cribado neonatal, así como a sus generalidades y a la historia del cribado. Igualmente, se revisa la situación del cribado neonatal en España, señalando la importancia del diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito (HC), su confirmación, el diagnóstico etiológico y reevaluación. Así mismo, se hace una revisión del tratamiento, las indicaciones y dosis del mismo. Finalmente, se hace un repaso a la evolución y seguimiento.

El segundo capítulo o marco metodológico se organiza en torno a dos casos clínicos de hipotiroidismo congénito en dos recién nacidos (RN) detectados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) mediante el cribado neonatal. Seguidamente, se realiza la discusión en base a los resultados obtenidos en dichos casos clínicos y, en relación al diagnóstico, tratamiento y evolución para compararlos con los datos que ofrece la literatura científica actual sobre este tema. Se finaliza con las conclusiones del trabajo. Por último, se presentan las referencias bibliográficas y el anexo que recoge la metodología de la búsqueda bibliográfica realizada para la documentación teórica de este estudio.

JUSTIFICACIÓN

La deficiencia congénita de la actividad biológica tisular de las hormonas tiroideas -por cualquiera de sus causas-, conocido como hipotiroidismo congénito, tiene una gran repercusión en el desarrollo intelectual del recién nacido y supone la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible. Por ello, los programas de detección precoz se reconocen como uno de los avances de medicina preventiva con mayor impacto en la salud pública. El diagnóstico temprano del HC, así como el inicio del tratamiento sustitutivo de forma precoz, permite superar la discapacidad intelectual asociada a dicha enfermedad¹.

En este sentido, y a propósito del tema, se plantea como objetivo general del trabajo, revisar la literatura científica actual sobre el hipotiroidismo congénito para facilitar la descripción y comprensión de los dos casos clínicos que se presentan, y así, mostrar la relevancia de esta prevalente enfermedad.

Las bases de datos empleadas para la revisión bibliográfica han sido PubMed, Elsevier y Scielo. Se han utilizado buscadores como Google Académico, libros, protocolos, programas de cribado neonatal en España, guías de prácticas clínicas y documentos de consenso. En ANEXO I se presentan los hallazgos obtenidos.

I. MARCO TEÓRICO

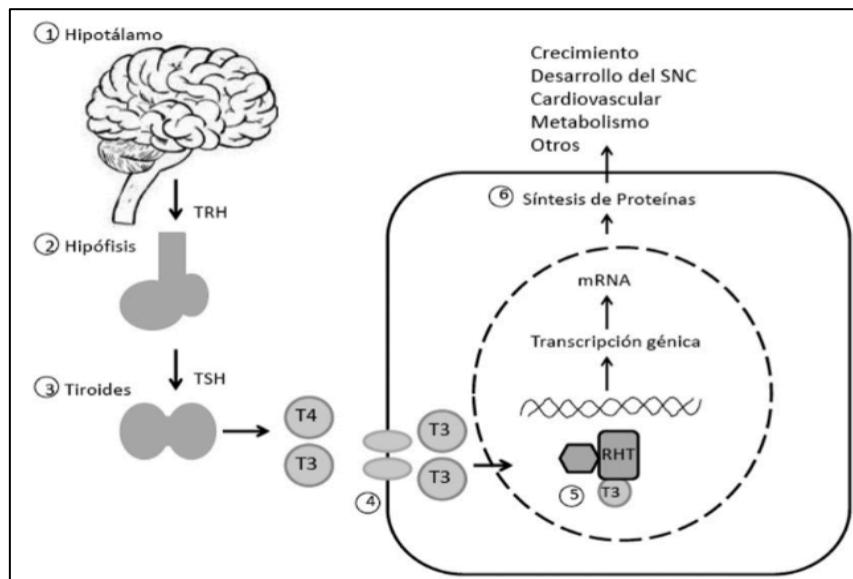
1.1. Glándula tiroídes y hormonas tiroideas

El tiroides es una glándula impar y media que se encuentra situada en la zona anterior del cuello, delante del cartílago cricoides. Su función principal es la síntesis de hormonas tiroideas, tetrayodotironina (tiroxina, T4) y, en menor medida, triyodotironina (T3)².

Entre la multitud de funciones que llevan a cabo las hormonas tiroideas, destaca su papel en el desarrollo y maduración del sistema nervioso central (SNC)³. Así, aunque son esenciales para el correcto desarrollo, diferenciación y función de prácticamente todos los sistemas del organismo, las hormonas tiroideas regulan el metabolismo celular e intervienen críticamente en el desarrollo del cerebro -tanto en el período embrionario como en el fetal y postnatal-. Por ello, su síntesis y secreción están muy controladas y reguladas desde estructuras centrales, tanto hipotalámicas como hipofisarias⁴.

En la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides intervienen dos señales hormonales principales: la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) hipotalámica y la tirotropina o TSH (*Thyroid Stimulating hormone*) hipofisaria, que modulan la síntesis y secreción final de T4 y T3 por la glándula tiroidea. En las células tirotropas de la hipófisis convergen las señales reguladoras del eje tiroideo, tanto las de carácter inhibitorio (principalmente T4 y T3, pero también dopamina y somatostatina desde el hipotálamo) como las de carácter estimulador (TRH fundamentalmente), lo que constituye el tipo celular clave en la regulación hormonal tiroidea⁵.

Figura 1. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides y acción periférica de las hormonas tiroideas (HT). (Grob y Martínez-Aguayo, 2012)⁶



1.2. Función tiroidea fetal y embriogénesis

Durante el primer trimestre de la gestación ocurre el desarrollo embriológico del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo; sin embargo, no es funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda parte del embarazo. Así, la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo en el feto depende del aporte materno de hormona tiroidea, lo que no se interrumpe cuando la glándula fetal comienza a secretar hormonas tiroideas, sino que se mantiene hasta el final de la gestación⁷.

Respecto a la glándula tiroidea fetal, el primer esbozo se origina en el curso de la tercera semana de la etapa embrionaria, a partir del endodermo del suelo de la faringe primitiva⁸. La diferenciación hacia tejido tiroideo parece que guarda relación mediante señales desencadenadas por un determinado grupo de células multipotenciales del endodermo, para lo que se hace fundamental la expresión de cuatro factores de transcripción (*NKX2.1*, *PAX8*, *FOXE1* Y *HHEX*)⁹. Primeramente, se trata de una invaginación hueca -conducto tirogloso-, que penetra en el mesodermo circundante y desciende hacia la región cervical. Dicho conducto se hace más sólido hasta subdividirse la parte distal en dos lóbulos laterales, que son los verdaderos precursores de la glándula. En la séptima semana es cuando alcanza su forma normal bilobulada y su posición definitiva en el cuello, para iniciar el llenado de las cavidades centrales de coloide en la duodécima semana de gestación¹⁰.

Por tanto, el primer signo de función tiroidea fetal es la síntesis de Tiroglobulina (Tg), que se puede detectar hacia la octava semana, mientras que la capacidad para concentrar yodo no aparece hasta las 10-12 semanas, lo que da paso a la producción de hormonas tiroideas en pequeñas cantidades. Una síntesis eficiente de hormonas tiroideas no sucede hasta las semanas 18-20 de gestación¹¹.

Durante el desarrollo fetal y postnatal del SNC, las hormonas tiroideas resultan imprescindibles para el proceso de neurogénesis, migración neuronal y mielinización¹². Su deficiencia origina defectos estructurales en el SNC, cuya intensidad y consecuencias dependerá del momento concreto del desarrollo en el que tiene lugar la falta de hormonas. Las situaciones de hipotiroidismo o hipotiroxinemia de la madre durante la primera mitad del embarazo provocan un daño irreversible del SNC al ser la única fuente de hormonas tiroideas. Además, el feto no tendrá el aporte compensador de las hormonas maternas, lo que desencadena una situación de hipotiroidismo grave intraútero¹³. En la mayoría de los casos, las madres de los RN HC tienen una función tiroidea normal. De esta manera, el cerebro fetal no sufre lesiones graves antes del nacimiento al estar protegido por la T4 materna, y el daño es menor cuando alcanza un desarrollo neurológico normal, siempre y cuando, se instaure tratamiento de forma precoz¹⁴.

1.3. Hipotiroidismo congénito

El HC es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular presente al nacimiento, ya sea por producción deficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana¹⁵. Su diagnóstico precoz mediante el cribado neonatal, así como el inicio del tratamiento lo antes posible favorece el pronóstico neurológico al ser una de las causas más frecuentes de retraso mental prevenible^{6,16,17}.

1.3.1 Clasificación

Existen varias clasificaciones: según la localización del defecto (primario, central, periférico); según la herencia (esporádico o hereditario) o según la evolución (permanente o transitorio)¹⁸.

- Primario. El defecto se encuentra a nivel de la glándula tiroidea. Puede ser debido a una alteración en la embriogénesis tiroidea (disgenesia) -que es lo más frecuente- o a una alteración en la síntesis de las hormonas tiroideas (dishormonogénesis). Alrededor del 90% de los casos son permanentes y el resto transitorios.
- Central. Existe una falta de estímulo hipotálamo-hipofisiario sobre la glándula tiroideas. Se denomina HC secundario cuando es debido a la deficiencia de TSH sin deficiencia de TRH y terciario cuando es el resultado de la deficiencia de la acción de la TRH¹⁹.
- Periférico. Existe una alteración en el transporte, metabolismo o acción de las hormonas tiroideas.

Según su evolución, se distingue el HC permanente, cuando el déficit de hormonas tiroideas se mantiene y precisa tratamiento sustitutivo de por vida, e HC transitorio, cuando el déficit de hormonas tiroideas es temporal y requiere únicamente tratamiento sustitutivo durante los primeros meses o años de vida²⁰.

1.3.2 Etiología

El HC tiene un origen multifactorial, en el que participan factores genéticos y ambientales¹⁸:

1.3.2.a Hipotiroidismo congénito primario

El HC primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del RN, responsable del 95% de los casos de HC²¹. Incluye las disgenesias y las dishormonogénesis. En las áreas suficientes en yodo, el 80-85% de los HC se deben a disgenesias tiroideas y el 15-20% a dishormonogénesis¹.

- Disgenesias tiroideas: Son alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroideas¹⁸. Se dividen en:
 - Agenesias o atireosis, cuando no se detecta glándula tiroides.
 - Hipoplasia, cuando el tiroides es de tamaño pequeño y se localiza en su lugar anatómico normal.
 - Ectopia, cuando la glándula tiroides, generalmente hipoplásica, está desplazada de su sitio anatómico normal.

- Hemiagenesia, que es la ausencia de uno de los dos lóbulos tiroideos y no siempre causa síntomas clínicos²².

La ectopia tiroidea es la forma más frecuente de disgenesia tiroidea, es la posición sublingual la más común¹. También se han descrito vestigios tiroideos en otros espacios, como mediastino e intraqueales²³. La mayoría de los casos son de origen esporádico, pero hasta en un 2% de los casos se describen como de origen familiar²⁴. Este hecho, junto con la mayor incidencia de malformaciones extratiroideas asociadas, apoya la existencia de factores genéticos implicados en su etiología²⁵.

Actualmente, se realizan investigaciones sobre el papel que puede desempeñar los factores de transcripción tiroideos: *TTF1/NKX2.1*, *TTF2/FOXE1*, *PAX8* y *NKX2.5*. Se tratan de proteínas que se unen al ADN de la región promotora de los genes tiroideos de la Tg, tiroperoxidasa (TPO), transportador de yodo (NIS) y receptor de TSH (TSHR) que regula su transcripción, y que se implican tanto en el desarrollo del tiroides como en la diferenciación final de la célula folicular²⁶.

- Dishormonogénesis: Son un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en un bloqueo total o parcial de procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Su expresión clínica es variable y en la mayoría de los casos es detectable al nacer. La mayoría de estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva²⁷.

Tabla 1. Tipos de dishormonogénesis

1. Defecto de respuesta o insensibilidad a la TSH
2. Defectos en la captación y transporte de yodo
3. Defectos de la organificación de yodo: <ul style="list-style-type: none"> - defecto de TPO - defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) - defecto del transporte apical de yodo (pendrina)
4. Defecto de la síntesis de Tg
5. Defectos de la desyodación

1.3.2.b Hipotiroidismo congénito central

El HC de origen central es el déficit de hormonas tiroideas debido a la falta de estímulo hipotálamo-hipofisiario sobre la glándula tiroides⁵. Su incidencia es de 1 por cada 20.000 RN. La mayoría de los casos va asociado al déficit de otras hormonas hipofisiarias²⁸:

- Deficiencia aislada de TSH. Se debe a la mutación del gen de la subunidad β . Se hereda de forma autosómica recesiva y los pacientes presentan un HC de gravedad variable con la misma mutación²⁹.
- Resistencia a la TRH. Las mutaciones en su receptor originan un HC central aislado de herencia autosómica recesiva cuyo fenotipo es más leve que en el caso anterior³⁰.
- Deficiencia de TRH. Existen casos aislados en adultos, pero no se describen mutaciones en el gen de la TRH en humanos³¹.
- HC central en contexto de hipopituitarismo múltiple. Puede ser esporádico, por alteraciones en el SNC (infecciones, radiación, traumatismo o tumor) o hereditario debido a la alteración de factores de transcripción implicados en el desarrollo o función de la hipófisis (*POU1F*, *PROPI*, *HEX1*, *LHX3*, *LHX4*, *IGSF1*)³².

1.3.2.c Hipotiroidismo congénito periférico

Puede ser a causa de:

- Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. La mayoría de los casos se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor β de las hormonas tiroideas. Debe sospecharse ante pacientes con bocio y niveles de T4L y T3L circulantes elevados sin supresión de TSH y ausencia de síntomas típicos por exceso de hormonas tiroideas. Estos pacientes no se detectan por el cribado neonatal³³.
- Alteraciones en el transporte de las hormonas tiroideas. Se debe a la mutación del gen *SLC16A2* que codifica el MCT8. Origina un cuadro neurológico ligado al cromosoma X que se manifiesta en las primeras semanas de vida sin presentar síntomas del HC clásico. Previamente se describe este cuadro como síndrome de Allan-Herndon-Dudley³⁴.
- Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas. Como causa a

mutaciones en el gen que codifica la proteína SECISBP2, necesaria para la incorporación de selenocisteínas en las desyodadas, por lo que hay una disminución de su actividad. Se suele asociar con otros síntomas debido a la existencia de selenoproteínas en otros tejidos³⁵.

1.3.2.d Hipotiroidismo congénito transitorio

El HC transitorio es aquel en el que la función tiroidea se acaba normalizando en un tiempo variable. Existe controversia en cuanto a su definición³⁶. Generalmente se considera HC transitorio cuando no precisa tratamiento con levotiroxina sódica sintética (LT4) tras la reevaluación a los 2-3 años. La mayoría son primarios debido a la deficiencia de yodo -la más frecuente-, especialmente en prematuros³⁷. También, al exceso de yodo -por administración de productos yodados a la madre durante el embarazo o parto o, al RN durante el periodo neonatal³⁸-. Asimismo, a la exposición fetal de fármacos antitiroideos -PTU, metimazol y carbimazol-, y a alteraciones inmunitarias -por al paso a través de la placenta de anticuerpos IgG antitiroglobulina, antimicrosómicos y anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab) durante la gestación¹⁸-. Las causas genéticas se deben a mutaciones en los genes *DUOX2* y *DUOXA2*, que originan tanto HC permanente como transitorio³⁹.

1.3.3 Genética molecular e Hipotiroidismo Congénito

El origen genético de las dishormonogénesis así como otros tipos de HC primario (Tabla 2) no está bien establecido. La etiopatogenia del HC de tipo disgenesia se desconoce en la mayoría de las ocasiones y se considera una alteración esporádica⁴⁰.

Actualmente, la descripción de casos familiares, así como la mayor proporción de anomalías en el desarrollo tiroideo en familiares de pacientes con disgenesias tiroideas y su asociación con otro tipo de malformaciones en los propios pacientes, pone de manifiesto la existencia de factores genéticos que intervienen en la ontogénesis tiroidea, y de otros órganos, y que pueden participar en la aparición de las disgenesias tiroideas²⁵.

Se trata de factores de transcripción específicos que se relacionan fundamentalmente con alteraciones disgenéticas, pero también con defectos dishormonogénicos leves. Son proteínas encargadas de dirigir la formación

embriológica del tiroides y, aunque no participan directamente en los procesos de síntesis de las hormonas tiroideas, intervienen en cierto modo a través del estímulo de la transcripción de genes como los de la Tg, TPO, RTSH o NIS⁴¹.

Tabla 2. Genética molecular en Hipotiroidismo Congénito primario (Rodríguez Arnao, Rodríguez Sánchez, Dulín, 2013)⁴²

Diagnóstico	Factor de transcripción/gen	Localización cromosómica	Observaciones
Agenesia	<i>TTF-2 /TITF-2</i> <i>FKHL15 o FOXE1</i>	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bifida, atresia de coanas.
Hipoplasia	<i>PAX 8</i>	2q12-14	También descrito en ectopias
Hipoplasia	<i>TSH-R</i>	14q31	También descrito en hipertirotropinemia
Ectopias	<i>NKX2-5</i>	5q35	Cardiopatías congénitas y familiares portadores
Eutópicos	<i>TTF-1/TITF-1</i> <i>NKX2-1</i>	14q13-21	Alteraciones pulmonares. Coreoatetosis
Dishormonogénesis	<i>NIS</i> <i>SLC5A5</i>	19p12-13	No capta yodo. Transporte basal del yodo desde plasma a tirocito.
Dishormonogénesis	<i>TPO</i>	2p25	Organificación y acoplamiento de yodotirosinas
Dishormonogénesis	<i>THOX 1 y 2</i> <i>DUOX 1 y 2</i>	15q21	Generación de H ₂ O ₂ , peróxido, en el folículo tiroideo
Dishormonogénesis (Síndrome de Pendred)	<i>PDS</i> <i>SL26A4</i>	7q31	Codifica la pendrina. Transporte de yodo del citoplasma a la luz folicular.
Dishormonogénesis	<i>TG</i>	8q24	Matriz para síntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas

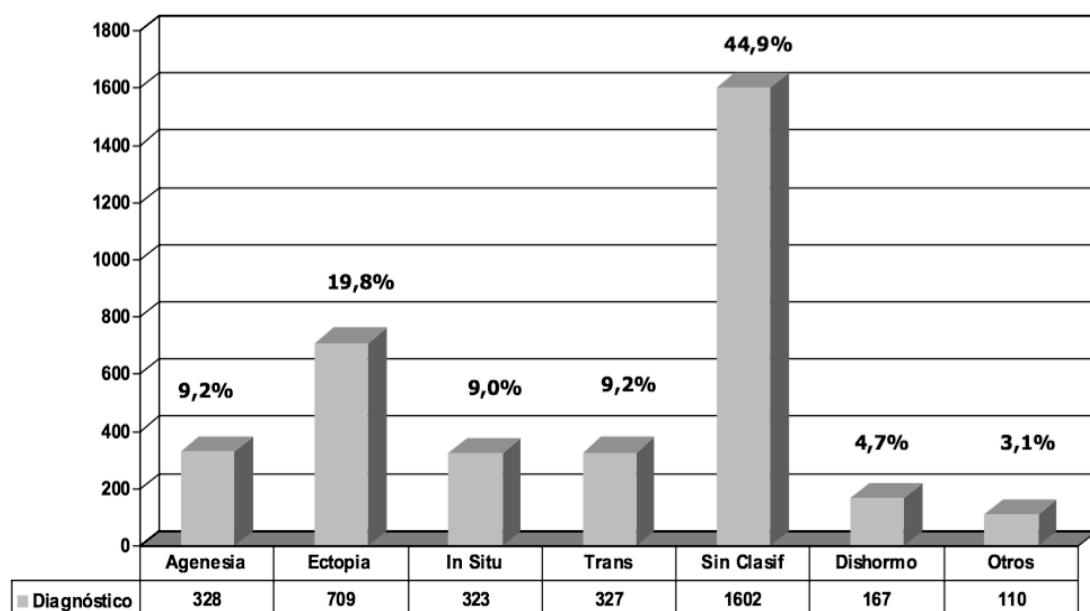
1.3.4 Incidencia

Estudios recientes revelan un aumento de la incidencia del HC primario desde la implantación del cribado neonatal, situándose entre 1:1700-1:3500 con variaciones raciales y geográficas¹. El HC central es mucho menos frecuente, con una prevalencia que varía entre 1:16000-1:29000¹⁸. Según los últimos datos de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) del año 2013, en España la incidencia del HC es de 1:2285. No se incluyen los casos de HC de origen central al realizarse el cribado en nuestro país mediante la determinación de TSH⁴³.

Tabla 3. Incidencia HC 1992-2013. Fuente: AECNE⁴³

AÑO	RN analizados	Casos HC detectados	Casos HC permanentes	Casos HC transitorios
Inicio-1992	4.325.431	1.486		
Incidencia		1:2.910		
1993-2013	9.047.873	4.365	3.668	697
Incidencia		1:2.072	1:2.466	1:12.981
Inicio 2013	13.373.304	5.851		
Incidencia		1:2.285		

Gráfico 1. Clasificación de los diagnósticos de HC en el año 2013.
Fuente: AECNE⁴³



Diversos estudios describen, que en los últimos años se incrementa la incidencia de HC^{44,45}. Entre los principales factores que se asocian a este hecho se encuentran:

- Factores demográficos, por una mayor proporción de RN de origen hispano y asiático.
- Sexo femenino, con una proporción de HC respecto a los varones de 2:1. Este aumento tiene lugar a expensas de las disgenesias tiroideas.
- Técnica de laboratorio y punto de corte, por la falta de criterios estandarizados para la definición de HC.
- Edad gestacional inferior a 37 semanas o superior a 40.
- Embarazos múltiples.
- Bajo peso al nacimiento.
- Madres añosas.
- Antecedentes familiares de hipotiroidismo y/o bocio y otras anomalías del desarrollo tiroideo.

1.3.5 Clínica

Los signos y síntomas clínicos dependen de la edad en la que los pacientes se diagnostican y tratan, así como de la intensidad del hipotiroidismo¹⁸. Los niños que se diagnostican en el programa de detección precoz son clínicamente asintomáticos o con signos y síntomas inespecíficos debido fundamentalmente al paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas. Por ello, el diagnóstico basado únicamente en datos clínicos suele producirse después del segundo o tercer mes de vida, cuando las secuelas son permanentes a pesar de tratamiento. En la exploración destaca mayor incidencia de gestación prolongada, peso al nacer elevado y onfalorrexis y meconiorrexis retrasadas^{1,46}.

La mayoría de los niños con HC primario tienen una exploración física normal. Incluso, algunos de los síntomas y signos más típicos de esta enfermedad también están presentes en niños sanos⁴⁷. Es por esta razón por la cual Letarte et al. (1989), establecen un índice clínico de hipotiroidismo (Tabla 4) que se apoya en la comparación de síntomas y signos presentes en pacientes con HC frente a controles sanos⁴⁸. El resultado es un valor numérico de impacto clínico. Se considera patológico y sugestivo de hipotiroidismo una puntuación superior a 4, siendo la puntuación máxima 13 puntos. Más del 90% de niños normales tiene una puntuación inferior a 2¹⁸.

Tabla 4. Índice clínico de hipotiroidismo. Letarte et al. (1989)⁴⁸

Problemas de alimentación	1 punto
Estreñimiento	1 punto
Hipotonía	1 punto
Hernia umbilical	1 punto
Macroglosia	1 punto
Piel moteada	1 punto
Piel seca	1,5 puntos
Fontanela posterior > 5 mm ²	1,5 puntos
Facies típica	3 puntos

El reciente estudio de Castilla (2015) señala que el hallazgo más frecuente es una fontanela posterior amplia (diámetro mayor a 0,5 cm), y que la facies típica hipotiroides es el signo más importante cuando está presente¹⁵. Consiste en una facies tosca, con párpados y labios tumefactos, puente nasal plano y macroglosia por el acúmulo de ácido hialurónico en la dermis, que altera la composición de la piel, fija el agua y produce el mixedema característico¹⁸. Este mismo motivo hace que los pacientes tengan la piel gruesa y fría con aspecto de cutis marmorata y llanto ronco debido al edema de las cuerdas vocales. Es frecuente encontrar en estos pacientes macrocefalia, cabello seco, cejas poco pobladas, manos anchas, cifosis dorsal, abdomen prominente y hernia umbilical. Otros signos característicos son hipotonía, somnolencia, dificultad para la succión, estreñimiento, ictericia y bradicardia¹⁵.

En lactantes y escolares sin diagnosticar, se observa un retraso del crecimiento y del desarrollo físico y mental, dismorfia y alteraciones funcionales. Se manifiesta por talla baja, extremidades cortas y retraso en la maduración ósea -provoca típicamente disgenesia epifisaria- y retraso en la dentición. El retraso intelectual es de intensidad variable, desde oligofrenia profunda a simples trastornos del aprendizaje, habitualmente se manifiesta precozmente por el retraso de las adquisiciones psicomotoras. La locución empieza tarde y pueden aparecer también ciertos trastornos neurológicos tales como incoordinación motora, temblor, hiperreflexia tendinosa, crisis convulsivas e hipotonía muscular¹⁴.

Por otro lado, la clínica del HC de origen central es más leve que la del HC primario, ya que la glándula tiroides mantiene una mínima autonomía funcional. Sin embargo, estos pacientes presentan síntomas y signos derivados del déficit de otras hormonas hipofisiarias, como diabetes insípida, micropene o hipoglucemia (sugestivo de déficit de ACTH y/o GH). En los panhipopituitarismos de origen genético las manifestaciones de los diferentes déficits hormonales tienen variabilidad clínica y secuencial⁴⁹.

En el síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas, las manifestaciones son muy heterogéneas, y pueden coexistir síntomas y signos de hipertiroidismo e hipotiroidismo. Los más frecuentes son: bocio (41-98%), hiperactividad y déficit de atención (70%), taquicardia (30%), retraso de la maduración ósea y sordera (21%). Dos tercios de los niños tienen trastornos del aprendizaje y una tercera parte, retraso mental¹¹.

Los pacientes con HC presentan mayor prevalencia de hipoacusia y de malformaciones congénitas extratiroideas que la población general (8,4-10% vs. 3% en la población general), y sobre todo anomalías cardíacas, en concreto la comunicación interauricular (1,5-5,8%)⁵⁰. El paladar hendido y displasia de cadera (1,1-3,8%), así como malformaciones neurológicas, genitourinarias, digestivas y oftalmológicas. En principio no está indicada la realización de pruebas complementarias para buscar malformaciones de rutina, pero todo RN con elevación de TSH debe ser cuidadosamente explorado en busca de signos o síntomas de posibles malformaciones asociadas⁵¹.

1.3.6 Diagnóstico. Programa de cribado neonatal

Prácticamente todos los casos de HC se detectan de forma temprana en los países en los que se lleva a cabo un programa de detección precoz o cribado neonatal. En los países del Este de Europa, Asia, Sudamérica y África donde aún no se ha instaurado el programa de cribado neonatal, el diagnóstico se realiza mediante la confirmación analítica tras la sospecha clínica. Este hecho hay que tenerlo en cuenta cuando se atienden niños nacidos en estos países -sin cribado neonatal-, y residen en España.

1.3.6.a Generalidades

Se define cribado a la aplicación de procedimientos de selección a población de individuos aparentemente sanos con objeto de identificar, en la fase de latencia, a aquellos que pueden estar enfermos o que presentan un riesgo incrementado de padecer una determinada enfermedad porque presentan un factor de riesgo. No son procedimientos diagnósticos, sino una serie de pruebas capaces de descartar a un alto porcentaje de la población estudiada, separando aquellos individuos que puedan estar enfermos o que tienen riesgo de padecer una determinada enfermedad de aquellos que no lo tienen. En los casos en los que se obtiene un resultado positivo, hay que realizar procedimientos diagnósticos posteriores para confirmar la enfermedad, y, por tanto, recibir tratamiento⁵².

En neonatología, el cribado se considera esencial y se incluye dentro de los programas preventivos de Salud Pública. De cada mil RN aparentemente sanos, 1-2 padecen trastornos metabólicos que, de no detectarse y tratarse adecuadamente, podría ocasionar incapacidad⁵³. Según el “Committee on Screening for Inborn Errors of Metabolism, Genetic Screening: Programs, Principles and Research. National Academy of Sciences, Washington DC” (1975), los criterios para incluir una enfermedad en un programa de detección precoz neonatal, financiado por el Sistema Público de Salud, aceptados y recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), siguen vigentes, y se recogen a continuación en la Tabla 5⁵⁴.

Tabla 5. Criterios que debe cumplir una enfermedad para poder ser incluida en un programa de detección precoz neonatal financiado por el Sistema Público de Salud

-
1. La enfermedad cursa con morbilidad mental/física severa y/o mortalidad si no se diagnostica en el periodo neonatal
 2. La búsqueda clínica mediante un simple examen físico no es efectiva y no identifica la enfermedad en este periodo
 3. Existe un tratamiento efectivo disponible
 4. El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico
 5. La enfermedad tiene una incidencia relativamente elevada: > 1 por 10.000-15.000 RN
 6. Existe un test analítico de cribado, rápido, sencillo, fiable y de bajo coste
-

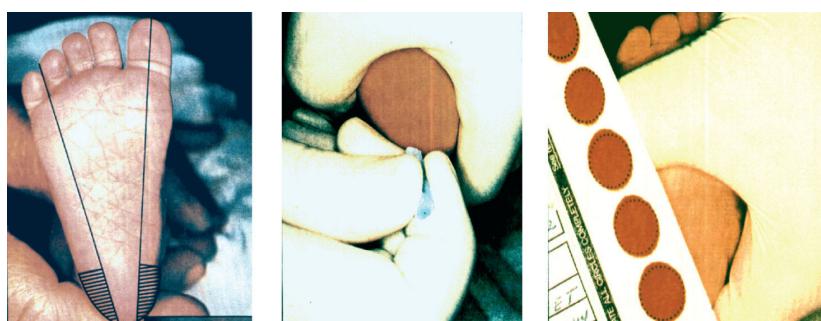
De todas las enfermedades que se incluyen en el programa de cribado neonatal, sólo existe consenso total para su inclusión en el mismo para el hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria, detectados en todas las Comunidades Autónomas (CCAA) de España.

1.3.6.b Historia del cribado neonatal

El cribado neonatal comienza en el año 1963, cuando Guthrie y Susi (1963) diseñan el método de detección de fenilalanina en muestras de sangre recogidas en papel absorbente⁵⁵. Posteriormente, se desarrolla el radioinmunoensayo para la determinación de T4 total (T4T)⁵⁶. La determinación de T4T en papel de filtro para el programa de detección precoz de fenilcetonuria en surge en Canadá en 1973⁵⁷. Donde un año más tarde, se pone también en marcha el primer programa de detección precoz de HC⁵⁸. En 1976 se diseña un método para determinar TSH en papel absorbente, y se impulsa el programa de cribado en Europa⁵⁹. Desde entonces, se establece como una importante medida de salud pública y la mayoría de los países lo instauran como un programa de cribado para la detección de enfermedades metabólicas⁶⁰.

En España, el Profesor Federico Mayor Zaragoza inicia el primer programa de cribado neonatal en Granada en el año 1968, que posteriormente se extiende a todo el país. Con el desarrollo de las nuevas tecnologías, la espectrometría de masas en tandem y las plataformas de “alto rendimiento” para el análisis de mutaciones, hace posible la detección de más de 50 enfermedades genéticas diferentes en una única muestra de sangre en papel del RN⁶¹.

Figura 2. Procedimiento de obtención de sangre capilar en los programas de cribado neonatal (Dulín-Íñiguez, Espada y Eguileor-Gurtubai, 2006)⁵³



1.3.6.c Programa de detección precoz en España

Según los datos actualizados de la AECNE (2013), en España existen 21 centros de cribado con una cobertura del 100% en los RN para la detección de HC e hiperfenilalaninemias⁴³. Las actividades se distribuyen en:

- 5 centros que realizan el cribado de la hiperplasia suprarrenal congénita (cobertura del 29,5%).
- 2 centros que realizan la detección del déficit de biotinidasa (8,3% de cobertura).
- 1 centro que incluye galactosemia (4,6% de los RN).
- 15 centros que realizan la detección de Fibrosis Quística (cobertura del 93,05%).
- 6 centros que realizan la detección precoz de la Enfermedad de las células falciformes (36,45% de los RN).
- 9 centros que utilizan la tecnología de espectrometría de masas en tandem, con una cobertura del 68,5% de los RN.

Tabla 6. Datos cribado neonatal en España del año 2013 (AECNE, 2013)⁴³

Nacidos INE	Analizados HC	Cobertura	Analizados PKU	Cobertura
425.390	427.081	100,39	426.995	100,37

En cuanto a la estrategia de extracción, 14 CCAA realizan una única extracción de sangre el 2º-3º día de vida; 3 CCAA (4 centros) realizan doble extracción, una primera a partir de las 48 horas de vida del RN y una segunda a partir del 4º-5º día de vida para fenilcetonuria (PKU). El punto de corte de TSH está establecido en 9-10 µUI/ml⁴³.

En la Comunidad Autónoma de Aragón recientemente se ha puesto en marcha el Tándem de Masas, lo que favorece la ampliación del número de enfermedades congénitas, endocrinológicas y metabólicas que son objeto de cribado y que, por tanto, pueden ser diagnosticadas de forma precoz y permite la remisión de los casos positivos a los servicios de referencia para su diagnóstico definitivo, posterior tratamiento y seguimiento de los pacientes. Actualmente se realiza la detección precoz de trece de estas enfermedades, entre las que destacamos la fenilalaninemia, el HC, la hiperplasia suprarrenal congénita, la fibrosis quística, así como la detección de galactosemia y defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos.

1.3.6.d Diagnóstico precoz del HC

La frecuencia del HC (1/3500 RN vivos) justifica la existencia de un programa de cribado neonatal; enfermedad que diagnosticada precozmente y con tratamiento dentro del primer mes de vida, demuestra cociente de inteligencia (CI) dentro de los límites de la normalidad, sin presentar problemas de aprendizaje y con un crecimiento satisfactorio. La muestra se obtiene habitualmente de sangre capilar mediante punción en el talón del RN en un papel absorbente. Se recoge entre el segundo y quinto día de vida⁵². Lo ideal en todos los casos es determinar tanto TSH como T4, pero los diferentes programas de cribado adoptan una de las estrategias recogidas en la Tabla 7. (Calderón, Jiménez y Losada, 2008)

Tabla 7. Alternativas de detección para el diagnóstico de HC

Detección primaria de T4, seguida de la de TSH en caso de que la T4 sea inferior al percentil 10

Determinación primaria de TSH, seguida de la de T4 cuando esta supera una cifra umbral de alrededor de 25 mUI/ml

Determinación de T4 y TSH simultáneamente

Determinación de T4 y TSH más una segunda determinación 4-6 semanas después

El análisis de T4 seguido de la determinación de TSH en los RN que presentan valores de T4 por debajo del punto de corte fue el método inicial⁶². Sin embargo, la mejora de la precisión de las técnicas para la determinación de TSH hace que muchos programas cambien la estrategia, de modo que la determinación de TSH en papel es la más extendida y se usa en la actualidad en la mayoría de los programas de Europa, Japón, Australia y algunos estados de Norteamérica⁶³.

Estas estrategias detectan la mayoría de HC primario, pero es la detección inicial de T4 seguida de la determinación de TSH la que puede detectar casos de HC central, hipotiroxinemia y elevaciones tardías de TSH que no se detectan con la determinación única de TSH. Sin embargo, la determinación inicial de TSH detecta niños con hipotiroidismo leve o subclínico que no serían detectados con otra estrategia. Ninguna

de estas estrategias detecta RN con defectos en el transporte de las hormonas tiroideas, su metabolismo o acción⁵¹.

Por otro lado, las altas precoces de las madres pueden ocasionar resultados falsos positivos debido a la elevación fisiológica de TSH que tienen los RN horas después del parto. Se describe que, alrededor del 0,05% de los casos en los que se determina de forma primaria la TSH son falsos positivos, así como el 0,3% en los que se determina primero T4. Los falsos negativos suponen entre un 5,0% y un 10,0% de todos los niños con HC para cualquiera de los test de cribado⁶⁴.

Para la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) la prioridad del cribado neonatal debe de ser la detección de todas las formas de HC primario, sea leve, moderado o grave, y para ello la estrategia más sensible es la determinación de TSH. Además, recomienda realizar una segunda determinación pasada una semana en situaciones en las que se producen elevaciones de TSH y amplias fluctuaciones en los niveles de T3 y T4 que impiden valorar correctamente los niveles de TSH, como ocurre en algunos RN prematuros, aquellos que requieren cuidados intensivos o que han recibido tratamiento con dopamina o yodo, ya que pueden dar resultados falsamente positivos⁵¹.

1.3.6.e Confirmación diagnóstica

En el caso del hipotiroidismo primario, los niveles de TSH están siempre elevados. Cuando se detecta por el programa de detección precoz, el RN se debe localizar de forma inmediata y remitir al centro de seguimiento para realizar las pruebas diagnósticas de confirmación y el estudio etiológico sin retrasar el comienzo de tratamiento. Lo ideal es su inicio en las primeras dos semanas de vida^{1,5}.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la determinación de TSH y T4L en sangre venosa^{51,65}. El diagnóstico de HC primario se confirma ante valores elevados de TSH con T4L disminuida. Si se obtiene una TSH elevada con T4L en rango normal, es un diagnóstico de HC subclínico, que se debe tratar según los valores hormonales y la etiología¹.

1.3.6.f Diagnóstico etiológico

El tratamiento del HC es, en principio, independiente de la etiología. Aun así, está indicado la realización de otras pruebas diagnósticas que orienten la etiología subyacente. Estas pueden guiar decisiones de tratamiento en pacientes con resultados límites y ayudan a orientar si se trata de un HC transitorio o permanente. Este estudio no debe retrasar nunca el tratamiento⁵¹:

- i. Gammagrafía tiroidea. Es la prueba más efectiva para localizar y definir el tamaño del tejido tiroideo¹. Se realiza con los isótopos I¹²³ -más sensible- o Tc⁹⁹ -más económico y disponible en hospitales-. Define la presencia o ausencia de glándula tiroidea, así como las diferentes localizaciones ectópicas, hipoplasias y ausencia de captación. Esta última debe confirmarse con ecografía para así diferenciar si se trata de una agenesia o de un bloqueo en la captación^{1,51,62}. Debe realizarse en los primeros 7 días tras iniciar el tratamiento previa supresión de TSH ejercida por la LT4⁵¹.
- ii. Test de perclorato. Consiste en la administración de perclorato tras la administración de I¹²³ o Tc⁹⁹ en aquellos casos en los que se sospeche una dishormonogénesis¹. Al ser el perclorato un inhibidor competitivo del sistema de transporte activo de yodo, provoca la liberación de yodo intraglandular no unido a proteínas. De esta manera, cuando no hay defectos en la organificación ni oxidación del yodo, los pacientes presentan una captación rápida del isótopo y tras la administración de perclorato se lava menos del 10%. En los defectos totales de organificación del yodo, el 90% del radioisótopo se libera del tiroides, indicando que el yodo captado no estaba unido a proteínas⁶⁶.
- iii. Ecografía tiroidea. Permite evaluar tamaño, localización y características de la glándula tiroidea. Su sensibilidad para detectar ectopias tiroideas es inferior a la de la gammagrafía. Está indicada en aquellos casos en los que se quiera confirmar una agenesia tiroidea ante la no identificación de tejido tiroideo en la gammagrafía⁶⁷.
- iv. Tg. Es un marcador de tejido tiroideo. En el caso de tiroides no detectados en gammagrafía, la presencia de valores de Tg elevados es sospecha de la presencia de tejido tiroideo.
- v. TRab. Únicamente se recomienda su determinación en madres con enfermedad tiroidea autoinmune y antecedente de hijo previo con HC transitorio⁶².
- vi. Yoduria. Se realiza en una muestra de micción aislada aleatoria y es útil en áreas

- deficientes de yodo o si existe antecedente de exposición a concentraciones elevadas del mismo. Se considera aporte elevado de yodo cuando la yoduria es mayor de 200 µg/l e insuficiente cuando es menor de 100 µg/l¹.
- vii. Análisis genético. Debe limitarse a aquellos pacientes que presenten otras manifestaciones clínicas con sospecha de un defecto genético o presenten antecedentes familiares. Su utilidad es proporcionar consejo genético y establecer el pronóstico¹⁹.

1.3.6.g Reevaluación

Debe realizarse una reevaluación en aquellos casos en los que se desconoce si el HC es permanente o transitorio. En el resto de casos, la ESPE recomienda realizar una reevaluación a partir de los 3 años de edad⁵¹. Se debe retirar totalmente el tratamiento a las 4-6 semanas o disminuir la dosis, seguida de la determinación de TSH y T4L. Si se produce una elevación de la TSH por encima del rango normal, indica HC permanente. Si, por el contrario, se encuentra en rango de eutiroïdismo, se debe establecer el diagnóstico de HC transitorio y no será necesario reiniciar el tratamiento⁴⁹.

1.3.7 Tratamiento

El tratamiento de elección del HC es LT4 por vía oral^{18,20,51}. De su inicio precoz, dosis adecuada y monitorización de la terapia dependerá la evolución del desarrollo neurológico de los niños con HC¹⁶. Se debe iniciar dosis adecuada de LT4 dentro de las dos primeras semanas de vida⁵¹.

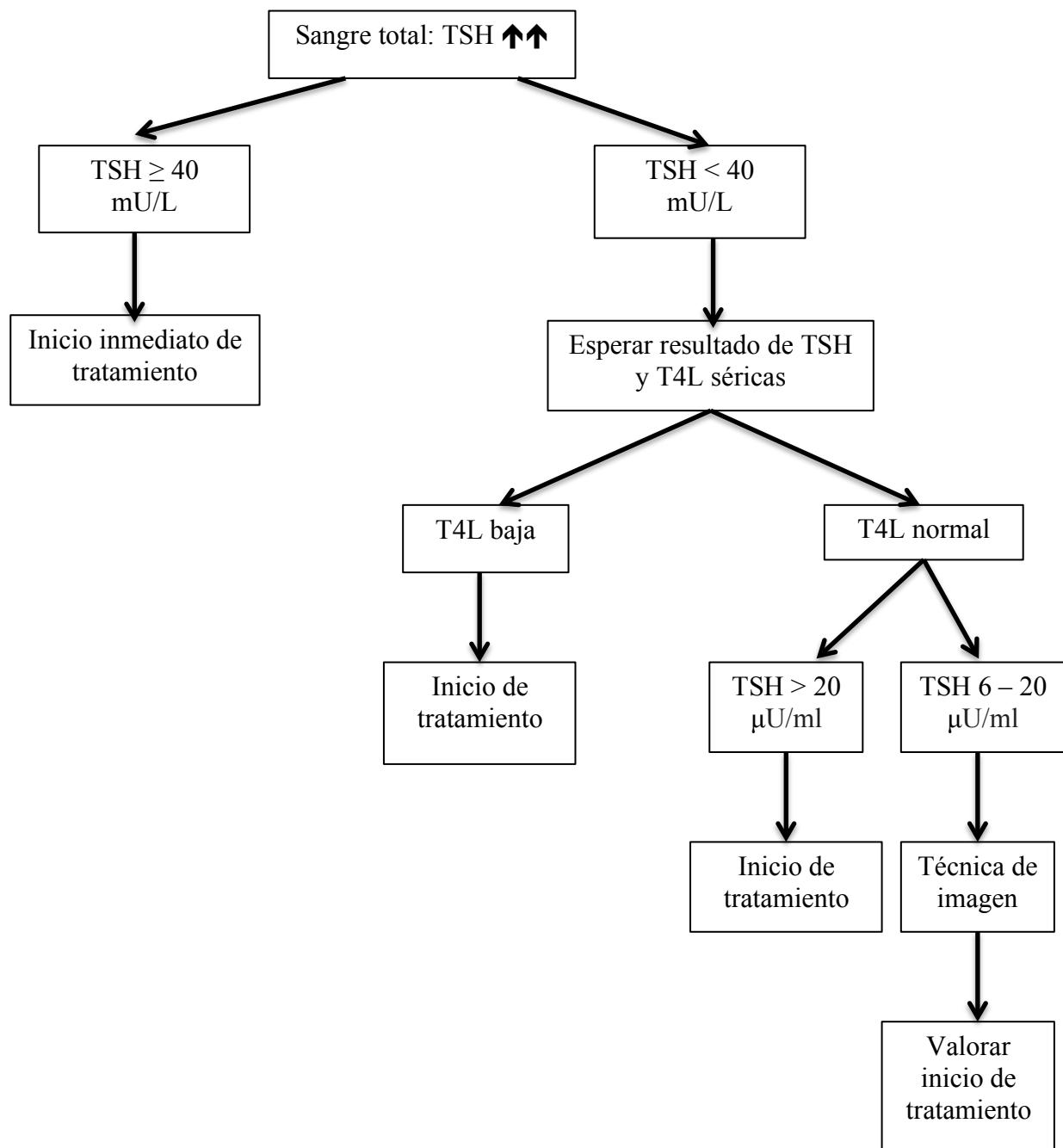
1.3.7.a Indicaciones de tratamiento

La guía de diagnóstico y tratamiento de la ESPE recomienda iniciar tratamiento en las siguientes situaciones⁵¹:

- Si la concentración de TSH medida en la prueba del talón es superior a 40 µU/l, debe iniciarse tratamiento directamente sin esperar el resultado de la prueba confirmatoria.
- Si la concentración de TSH es elevada, pero no alcanza los 40 µU/l, se puede esperar un par de días al resultado del análisis de confirmación en sangre venosa para iniciar el tratamiento:
 - Si en dicho análisis la T4L está baja para su edad o la TSH es mayor a 20 µU/l, aun siendo la T4L normal, debe iniciarse tratamiento.

- Si T4L es normal y la TSH se encuentra entre 6 y 20 $\mu\text{U/l}$ después de los 21 días de vida, se puede optar por esperar a los resultados de las pruebas de imagen mediante observación estrecha del niño y repitiendo el perfil tiroideo dos semanas después, o iniciar tratamiento inmediato y reevaluar hasta los 3 años de edad¹⁵.

**Figura 3. Algoritmo diagnóstico de HC propuesto por la ESPE
(Leger et al., 2014)⁵¹**



1.3.7.b Dosis

La dosis inicial adecuada en el RN es aquella que consigue normalizar y elevar el nivel de T4 ($T4T > 10 \mu\text{g/dl}$; $T4L > 1,5 \text{ ng/dl}$) lo más rápidamente posible (1-2 semanas), y disminuir y normalizar el nivel de TSH a $10 \mu\text{U/ml}$ en el primer mes¹⁸. Las guías de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y la ESPE así como el protocolo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomiendan iniciar el tratamiento con 10 a $15 \mu\text{g/kg/día}$ ^{18,51,68}. La dosis de mantenimiento de LT4 varía en función de la edad y gravedad del hipotiroidismo. La cantidad de LT4 necesaria en relación al peso decrece con la edad y debe ser individualizada en cada paciente, según los ajustes que se realicen durante la monitorización del tratamiento. En la tabla 8 se encuentran las dosis orientativas según la edad cronológica del paciente¹⁴.

Tabla 8. Dosis indicativas de Levotiroxina en la infancia

Edad cronológica	Dosis $\mu\text{g/kg/día}$
0-1 mes	10-15
1-2 meses	7-10
3-5 meses	4-7
6-12 meses	4-6
1-2 años	4-6
3-7 años	3-4
7-10 años	3-4
10-12 años	2-3
> 12 años	1-2

Actualmente en España, la LT4 se comercializa en forma oral como comprimido, por lo que debe ser triturado para mezclarse con agua o leche materna. No debe diluirse en biberón ni administrarse con jeringa por el riesgo de no recibir la dosis completa, por lo que habitualmente se da con cucharilla.

1.3.7.c Monitorización del tratamiento

El tratamiento con LT4 debe ser óptimo durante los primeros años de vida. De no ser así y aunque los pacientes sean diagnosticados de forma precoz, pueden presentar alteraciones en el desarrollo neurológico. Es necesaria la monitorización de T4L y TSH de forma regular para asegurar que la dosis de LT4 es la adecuada y la adherencia al tratamiento es buena. En cada visita se debe realizar una exploración física completa, así como valorar el crecimiento y desarrollo psicomotor.

La AAP recomienda la determinación de T4L y TSH⁶⁸:

- A las 2 y a las 4 semanas de iniciado el tratamiento.
- Durante los primeros 6 meses de vida: cada 1-2 meses.
- Entre los 6 meses y los 3 años de edad: cada 3-4 meses.
- Desde los 3 años hasta que finaliza el crecimiento: cada 6-12 meses.
- Si existen dudas en la adherencia al tratamiento o las determinaciones estén alteradas, los controles serán más frecuentes.

La ESPE recomienda realizar los controles analíticos más frecuentes⁵¹:

- Primer seguimiento: 1-2 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Posteriormente cada 15 días hasta la normalización de la TSH.
- Hasta los 12 meses de vida: controles cada 1-3 meses.
- Entre el año y los 3 años de edad: cada 2-4 meses.
- A partir de los 3 años y hasta completar el crecimiento: cada 3-12 meses.

Las revisiones serán más frecuentes si se sospecha sobre la adhesión terapéutica o los valores de las analíticas están alterados. En función de los resultados se ajustará la dosis de LT4. No obstante, la posología no debe modificarse por una determinación de T4L por encima del rango normal para la edad de forma aislada, especialmente durante los primeros meses de vida, cuando la ganancia de peso es exponencial, por el riesgo de caer en el rango del hipotiroidismo en el siguiente control⁵¹.

1.3.8 Evolución y seguimiento

Es necesario ofrecer a los pacientes controles periódicos durante toda la vida. Deben incluir la monitorización de TSH y T4L, así como el diagnóstico y seguimiento de las posibles condiciones médicas asociadas con el objeto de alcanzar un estado óptimo de salud a lo largo de la vida. Es necesario una monitorización cuidadosa del desarrollo cognitivo y psicosocial, especialmente durante la infancia, para detectar cualquier discapacidad que precise intervención precoz y así mejorar el pronóstico¹⁵. Todos los niños con HC requieren una evaluación periódica del desarrollo psicomotor y de la progresión del colegio⁵¹.

Algunos pacientes con HC, especialmente los casos con mayor gravedad al diagnóstico, aún presentan secuelas neurocognitivas y alteraciones del comportamiento, que persisten en la edad adulta. No obstante, estas alteraciones suelen ser menores y la mayoría de estos pacientes progresan de forma adecuada en el sistema escolar⁵¹.

II. MARCO METODOLÓGICO

CASO CLÍNICO 1

RN femenino de cinco días de vida que nace vía vaginal en la semana 40+3. Presenta Apgar 9/10 puntos, peso 2910 g (p15, -1.04 DE para p50), talla 49 cm (p29, -0.58 DE para p50) y perímetro cefálico 33,5 cm (p21, -0.83 DE para p50). En cuanto a la exploración, únicamente llama la atención la presencia de caput occipital, por lo que se decide llevar al nido con su madre. Durante su evolución presenta temperatura (T^a), frecuencia cardiaca (Fc), frecuencia respiratoria (Fr) y glucemias capilares (Gc) normales. La fontanela anterior se encuentra normotensa y la fontanela posterior mide menos de 0,5 cm. No presenta ictericia, hipotonía ni hernia umbilical. Realiza buena succión del pecho y se suplementa con lactancia artificial. En los primeros tres días de vida sufre una pérdida ponderal de un total de 100 g, lo que corresponde a un 3,4% de su peso al nacer.

Recibe la primera dosis de vacuna del Virus de la Hepatitis B (VHB) y previo al alta, se le realiza punción capilar del talón a las 48 horas de vida para la realización del cribado neonatal. En ella se detecta una TSH de 349,3 mU/ml, siendo el resto de determinaciones normales.

No tiene antecedentes familiares (AF) de enfermedad tiroidea y el embarazo fue controlado. Destaca una ecografía en la semana 20 en la que se le diagnostica de hipoplasia/agenesia parcial cuerpo calloso, que en estudios posteriores resulta normal. En cuanto a serologías, la madre es inmune a Rubeola y Toxoplasmosis, y el resto de la serología es negativa. La madre no usa contrastes yodados durante el embarazo ni es sometida a ninguna radiación (pielografía/urografía). La única medicación que recibe durante el mismo es Caribán® y Monurol® por ITU no confirmada en urocultivo.

Ante el resultado en la prueba del talón, el quinto día de vida se contacta con el Servicio de Endocrinología del HCULB por la necesidad de completar el estudio. En primer lugar, se le realiza una extracción de sangre venosa en la que se determina TSH, T4L, Tg y Ac antitiroideos para comparar dichos valores con los niveles de referencia según edad y metodología empleada. Los resultados se exponen en la Tabla 9.

Tabla 9. Determinación en sangre venosa de nuestra paciente de TSH, T4L, Tg y Ac antitiroideos

TSH	T4L	Tg	Ac antitiroideos
763 mU/L	0,66 ng/dl	80,2 (0-55)	Negativos

Según los rangos de referencia de hormonas tiroideas para la edad de nuestra paciente (Tabla 10), se confirma el diagnóstico de HC, iniciándose tratamiento con levotiroxina oral a 12 µg/kg/día vía oral (VO) el quinto día de vida.

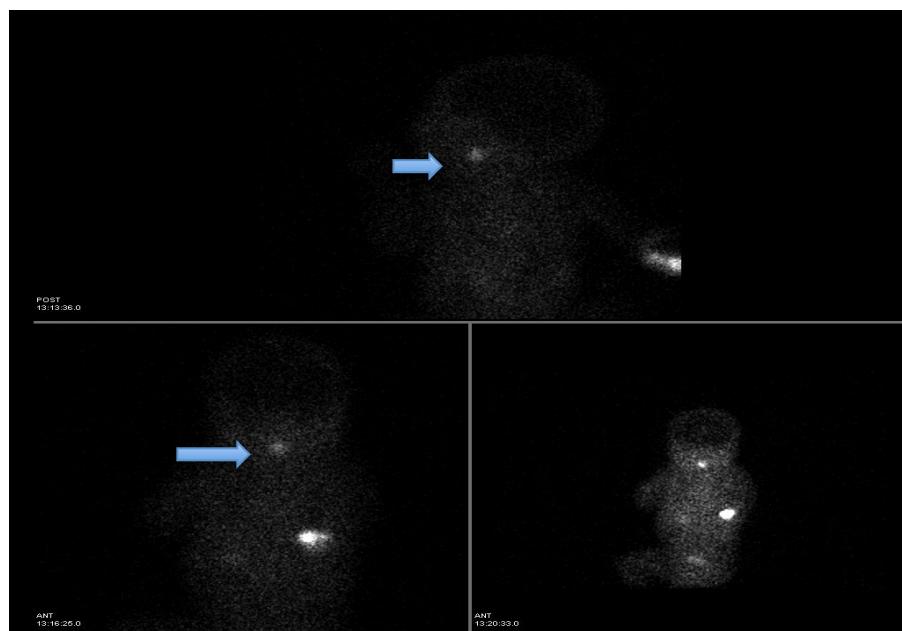
Tabla 10. Rangos de referencia para hormonas tiroideas según la edad de la paciente (Castilla, 2015)¹⁵

Edad	TSH (mU/L)	T4(µg/L)	T3 (ng/L)	T4L (ng/l)	T3L (pg/L)
1 -6 días	0-71 - 57,2	4,2 - 18,6	49,4- 251,3	0,84 - 2,68	114,3 - 668,8



En segundo lugar, de cara al diagnóstico etiológico, se decide realizar una gammagrafía tiroidea, previo al inicio del tratamiento, en la que se detecta tejido tiroideo sobre línea media pretraqueal de morfología atípica, siendo el diagnóstico de hipoplasia tiroidea (Figura 4).

Figura 4. Gammagrafía tiroidea de nuestra paciente. Hipoplasia tiroidea



Una vez iniciado el tratamiento, está indicado la monitorización de TSH y T4L y ajuste de dosis durante los tres primeros años. En la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos durante los sucesivos seguimientos de nuestra paciente.

Tabla 11. Seguimiento durante 2 meses del caso clínico 1

Fecha tras inicio de tratamiento	Dosis de LT4 (μg/kg/día)	TSH (mU/L)	T4L (ng/dl)
5 días	12	763	0,66
13 días	12	95	1,87
33 días	9,7	4,48	2,33
2 meses	8,7	0,84	2,54

Durante el seguimiento está indicado la valoración del crecimiento, del desarrollo neurológico, del desarrollo puberal y de posibles alteraciones neuropsíquicas. Nuestra paciente lleva hasta el momento un crecimiento ascendente con un peso y talla dentro de los límites de la normalidad para su edad como podemos observar en la Figura 5.

Así mismo, es importante la valoración del perímetrocefálico (PC) en cada visita, pues una disminución del percentil es indicador de exceso de hormona tiroidea, puesto que niveles elevados de T4L se relacionan con craneosinostosis. En los sucesivos controles de nuestra paciente vemos que el PC se mantiene dentro de percentiles de normalidad. A continuación en la Figura 6 se presenta la gráfica de crecimiento del caso clínico 1.

Figura 5. Gráfica de crecimiento del caso clínico 1

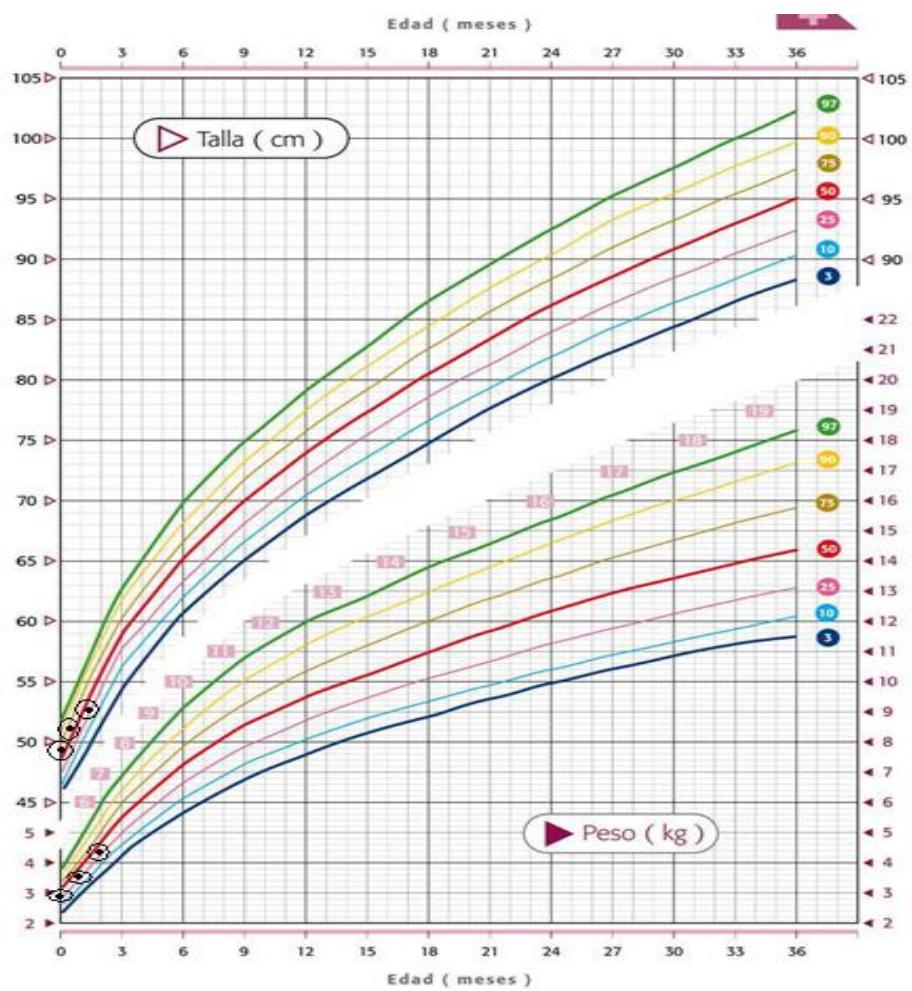
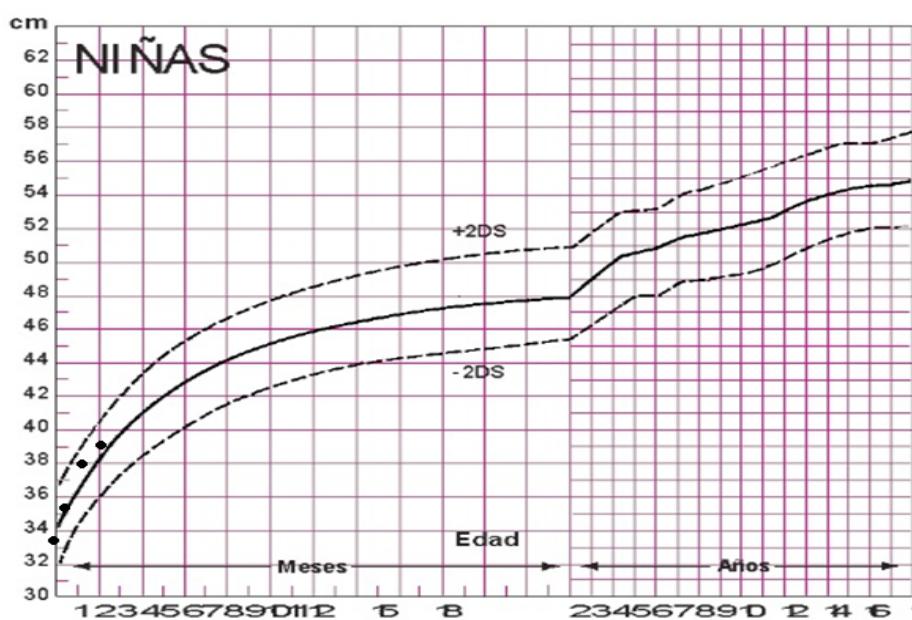


Figura 6. Perímetro cefálico del caso clínico 1



Por otro lado, se evalúa en cada sesión el desarrollo neurológico mediante la Tabla de desarrollo de Haizea-Llevant, herramienta que se emplea para determinar el desarrollo psicomotor en niños entre 0 y 6 años de edad. Hasta el momento, con dos meses de edad, lleva un desarrollo neurológico normal, reacciona a la voz y distingue la de su madre como le corresponde con su edad.

CASO CLÍNICO 2

El segundo caso clínico consiste en una RN mujer a la que se le detecta una TSH en el cribado neonatal de 194 µU/ml. Se realiza extracción de sangre venosa el 8º día de vida para realizar diagnóstico de confirmación mediante determinación de TSH (365 µ/ml) y T4L (0,4 ng/dl).

Según los rangos de referencia de hormonas tiroideas para la edad de nuestra paciente (Tabla 12), se confirma el diagnóstico de HC, iniciándose tratamiento con levotiroxina oral a 10 µg/kg/día VO.

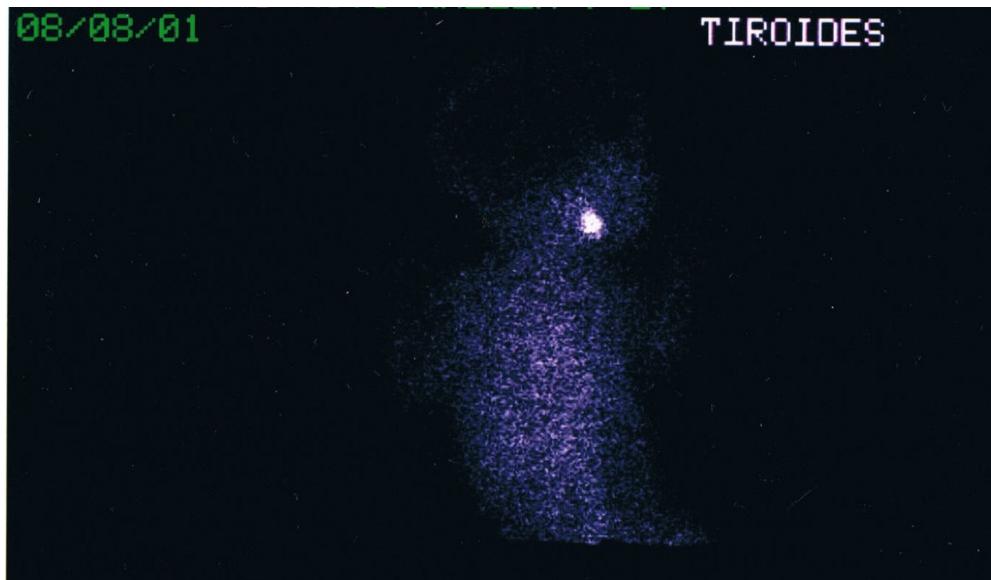
Tabla 12. Rangos de referencia para hormonas tiroideas según la edad de la paciente (Castilla, 2015)¹⁵

Edad	TSH (mU/L)	T4(µg/L)	T3 (ng/L)	T4L (ng/l)	T3L (pg/L)
7-90 días	0,52 – 9,92	3,4– 17,2	50,6 – 268,8	0,60 – 2,24	189 - 561



Se realiza gammagrafía tiroidea para definir localización y tamaño de tejido tiroideo, siendo el resultado la ausencia de actividad tiroidea a nivel cervical, con depósito del trazador únicamente en localización sublingual de forma circunscrita (Figura 7).

Figura 7. Gammagrafía tiroidea del caso clínico 2. Ausencia de captación en región cervical. Captación sublingual



Al igual que en el caso anterior, se realiza valoración del crecimiento y desarrollo en los sucesivos controles en consulta (Figura 8). Durante los primeros años de tratamiento se encuentra con un peso por debajo del p50 y con una talla que ronda el p50. Con los años obtiene un crecimiento ascendente en cuanto a talla y peso, encontrándose dentro de los límites normales. En cuanto a la edad ósea, es acorde a su edad cronológica. Por otro lado, el desarrollo puberal también es correcto para su edad, con un inicio de la telarquia y pubarquia a los 9,35 años y menarquia a los 11,6 años, con ciclos regulares. En su última revisión cursa 3º de la ESO, con un buen rendimiento escolar y en tratamiento con Eutirox ® 125 mcg: 1 c/24 h (2,3 mcg/kg/día).

Figura 8. Gráfica de crecimiento de la paciente del caso clínico 2

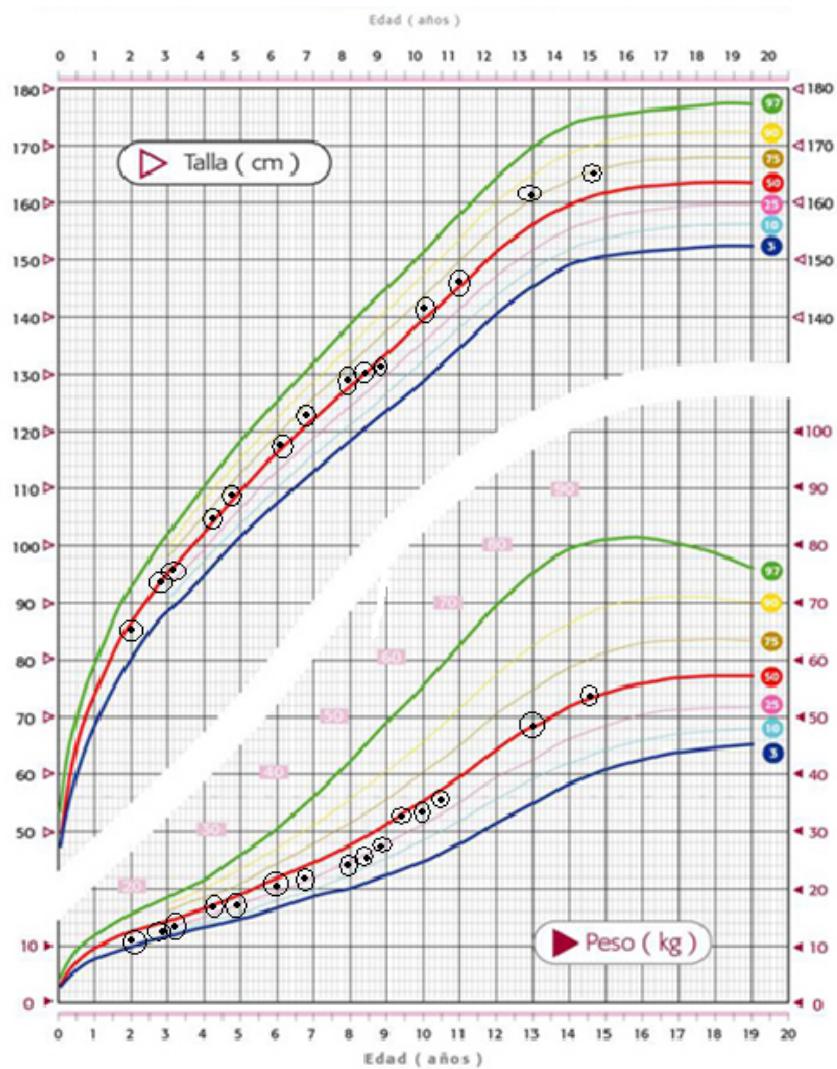
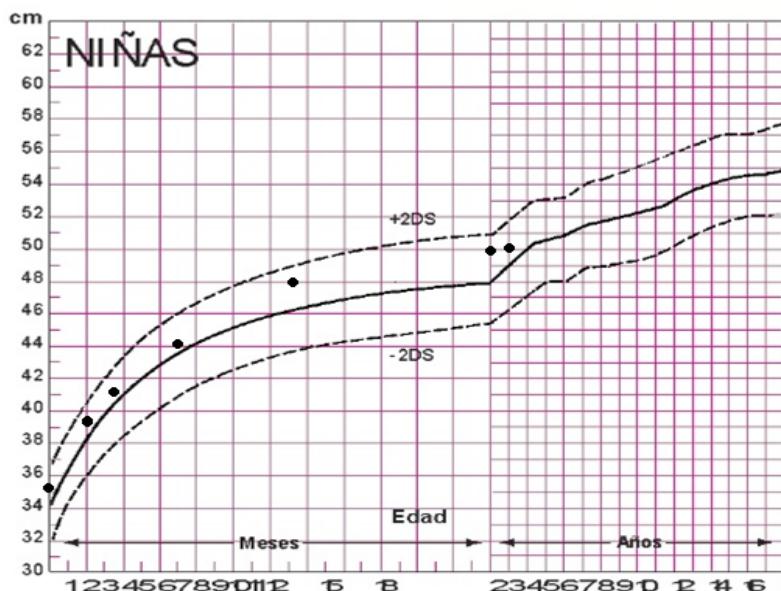


Figura 9. Perímetro cefálico del caso clínico 2



III. DISCUSIÓN

A partir del objetivo general planteado en la investigación, y tras revisar la literatura científica actual sobre el HC, adquieren importancia los resultados obtenidos en los dos casos clínicos presentados.

Respecto al caso clínico 1, y ante el hecho de que el RN es del sexo femenino, resulta compatible con diversos estudios al señalar la probabilidad de que padecer HC ocurre en el doble de las mujeres que de los hombres. Igualmente, en relación a las semanas de gestación, la RN estudiada nace a las 40+3 semanas, lo que es congruente con los mismos estudios al referir que la incidencia de HC aumenta cuando la edad gestacional es superior a 40^{44,45}.

Relativo a la clínica que presenta la RN del caso clínico, también es una situación concordante con lo descrito en otros estudios, al señalar que los RN que se someten al programa de cribado, y en el que se detecta HC, presentan signos y síntomas inespecíficos o son clínicamente asintomáticos⁴⁶. El hecho de que la exploración física de esta RN fuese normal, cumple con lo señalado en el estudio de Hernández et al. (2009)⁴⁷. Sin embargo, no cumpliría con las características clínicas de HC definidas en un estudio reciente en relación a la hipotonía, dificultad para la succión, somnolencia, ictericia, bradicardia, estreñimiento, ni tampoco es coincidente el tamaño de la fontanela posterior¹⁵.

Referente al resultado positivo en la prueba de cribado neonatal, como ocurre en el caso clínico, también se cumple con los requisitos señalados en estudios internacionales sobre que el RN debe ser localizado inmediatamente y remitido al centro de seguimiento para realizar las pruebas diagnósticas de confirmación y estudio etiológico. Aun así, nunca se debe retrasar el inicio del tratamiento, como ocurre en el caso clínico 1^{1,51}.

En cuanto al diagnóstico de confirmación, también se siguen las recomendaciones de realizar la determinación de TSH y T4L en sangre venosa. Ante el hallazgo de un valor elevado de TSH y disminuido de T4L se confirma la existencia de HC primario, lo cual es compatible con diversos estudios internacionales^{51,65}. De

acuerdo con un estudio nacional, esas determinaciones de TSH elevada y T4L disminuida son responsables del 95% de los diagnósticos de HC, hecho que refuerza el diagnóstico del caso clínico 1²¹.

Así, una vez confirmado, se siguen las indicaciones del diagnóstico etiológico, la gammagrafía tiroidea, confirmándose también en nuestro caso clínico que es la prueba más efectiva para localizar y definir tejido tiroideo. Igualmente, es compatible la disgenesia tiroidea hallada en el caso con lo referido en diversos estudios respecto a que son la causa más frecuente de HC primario en áreas suficientes en yodo^{1,18}.

Respecto al tratamiento, también se siguen las indicaciones de la ESPE de iniciar el tratamiento en las dos primeras semanas de vida sin esperar a la prueba de confirmación cuando la TSH en la prueba de cribado neonatal es superior o igual a 40 µU/ml, como ocurre en el caso clínico 1⁵¹.

Relativo a la dosis inicial, y siguiendo las recomendaciones, la dosis adecuada en el RN es aquella que consigue normalizar y elevar el nivel de T4L >1,5 ng/dl lo más rápidamente posible (1-2 semanas) y disminuir y normalizar el nivel de TSH <10 µU/ml en el primer mes. En la RN del caso clínico 1, a los 13 días de tratamiento se consigue elevar T4L por encima de dicho valor, así como a los 33 días de tratamiento normalizar los niveles de TSH¹⁸.

En este sentido, y cumpliendo las recomendaciones de las guías de la AAP, ESPE y el protocolo de la AEP, de iniciar el tratamiento con una dosis entre 10 y 15 µg/kg/día, en el caso clínico 1, el tratamiento es de 12 µg/kg/día VO de LT4. Continuando con las recomendaciones de monitorizar de T4L/T y TSH de forma regular para asegurar la dosis adecuada, en el caso de la paciente, se hace seguimiento a los 5, 13, 33 días tras inicio de tratamiento y a los dos meses. En la Tabla 11 podemos observar como dicha dosis decrece en función de la edad y como es ajustada de forma individualizada hasta que se consiguen normalizar los niveles de TSH y T4L^{18,51,68}.

Respecto al caso clínico 2, el hecho de que se trate de un RN del sexo femenino cumple lo establecido en diversos estudios sobre la probabilidad de que HC es el doble en el sexo femenino que, en el masculino^{44,45}.

En cuanto a la TSH detectada, 194 µU/ml, y al superar el valor de que en casos de TSH > 40 µU/ml, se realiza una segunda extracción en sangre venosa para confirmar el diagnóstico de HC, cumpliendo las recomendaciones de la AAP y la ESPE^{51,68}. Asimismo, al realizarse al octavo día de vida, con una TSH confirmatoria de 365 µU/ml y T4L de 0,4 ng/dl, se confirma que el caso clínico 2 es un HC primario, el tipo más frecuente de HC²¹.

Siguiendo las indicaciones, la realización de una gammagrafía tiroidea, y sin retrasar la instauración del tratamiento, se comprueba la ausencia de tejido tiroideo a nivel cervical, confirmándose la presencia de este tejido ectópico a nivel sublingual, lo que confirma el tipo de disgenesia más frecuente dentro de los HC primarios¹. El inicio de tratamiento con LT4 con dosis de 10 µg/kg/día, cumple las recomendaciones de la AAP⁶⁸ y la ESPE⁵¹.

Referente al seguimiento, y de acuerdo con las indicaciones de controlar de forma periódica durante toda la vida a estos pacientes, se monitoriza TSH y T4L y se hace un seguimiento de las posibles condiciones médicas asociadas con objeto de alcanzar un estado óptimo de salud a lo largo de la vida. Igualmente, se monitoriza el desarrollo cognitivo y psicosocial, con el fin de poder detectar cualquier discapacidad que precise intervención precoz y así mejorar el pronóstico¹⁵. La paciente del caso clínico 2 lleva un buen rendimiento escolar, con un correcto desarrollo del crecimiento y puberal, en tratamiento actual con 2,3 µg/kg/día de LT4, cumpliendo con las recomendaciones⁵¹.

IV. CONCLUSIONES

1. El HC es la endocrinopatía más frecuente del RN y supone la causa más habitual de retraso mental prevenible. Una deficiencia de yodo durante el desarrollo fetal y postnatal puede dar lugar a alteraciones en el neurodesarrollo, más grave cuanto mayor sea ese déficit y cuanto mayor tiempo se mantenga.
2. El pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona de forma inversa a la edad, de ahí la importancia del diagnóstico temprano e inicio de tratamiento sustitutivo de forma precoz, lo que disminuye la incidencia de posibles secuelas.
3. En el 95% de los casos se trata de un HC de tipo primario, siendo su causa más frecuente las alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroides y la ectopia de localización sublingual.
4. La mayoría de los casos de HC primario son esporádicos, pero se describen hasta un 2% de casos familiares que nos hacen pensar en la existencia de factores genéticos asociados a dicha enfermedad.
5. La implantación del cribado neonatal se considera una actuación esencial dentro de los Programas de Prevención de Salud Pública. Dicho cribado presenta hasta un 10% de falsos negativos. Debe sospecharse HC en aquellos niños que presenten síntomas y signos compatibles con la enfermedad, a pesar de su dificultad ante la inexistencia de síntomas específicos de la misma, aunque sí que nos puedan orientar.
6. Es importante establecer un punto de corte en el cribado neonatal que permita diagnosticar casos de HC. Es necesario realizar un diagnóstico de confirmación y etiológico mediante pruebas de imagen sin que ello retrase el inicio del tratamiento.
7. El tratamiento de elección es levotiroxina sódica sintética vía oral, de cuyo inicio precoz -en los primeros 15 días de vida-, dosis adecuada y monitorización, dependerá el desarrollo neurológico de los niños con HC.
8. Es necesario un seguimiento estrecho de dichos pacientes con el objetivo de alcanzar un estado óptimo de salud a lo largo de su vida.
9. En España, el programa de detección precoz de cribado neonatal garantiza la calidad de vida. A pesar de que lleva más de 40 años implantado y de forma general tiene un indudable éxito, siguen existiendo cuestiones en cuanto a su funcionamiento, lo que es objeto de controversia. Las consecuencias de su

implantación originan diferentes enfoques a la hora de evaluar la posible introducción de nuevas enfermedades en dichos programas. El hecho de que existan diferencias entre los programas de un mismo país, como es nuestro caso, suscita la iniciativa de su unificación. Por ello, ante los grandes contrastes existentes entre las distintas CCAA en relación a las enfermedades que se detectan (actualmente existen CCAA que incluyen sólo 2 ó 3 enfermedades y otras más de 20), sería importante homogeneizar a nivel nacional dicho programa, con el objetivo de alcanzar una cobertura del 100% de los RN.

10. En la actualidad, también existen grandes diferencias entre países, en los que, a día de hoy, en algunos de ellos, se sigue realizando un diagnóstico tardío del HC basado en la sospecha clínica. Por ello, sería ideal unificar criterios y, que el programa de detección precoz de endocrinopatías se implantara como una medida preventiva de Salud Pública en los objetivos de las políticas sanitarias a nivel mundial.

Por último, como reflexión final me gustaría destacar, que la exhaustiva revisión bibliográfica realizada sobre el hipotiroidismo congénito y el papel del cribado neonatal, me ha permitido analizar con cierto rigor metodológico los casos clínicos presentados. Igualmente, me ha dado a conocer la importancia de realizar un buen despistaje de las enfermedades endocrino-metabólicas más relevantes, y comprobar la efectividad del programa en la Comunidad Autónoma de Aragón. Su aplicación en las primeras horas de vida favorece la detección temprana y el inicio de un tratamiento precoz. Esta recomendación en los primeros 15 días de vida reduce la morbimortalidad y evita las posibles secuelas que pudieran originarse. Así, en el caso del hipotiroidismo congénito, los pacientes que se detectan y reciben el tratamiento a tiempo alcanzan cocientes intelectuales prácticamente normales y acordes a su edad, lo que es un indicador de calidad del buen funcionamiento de dicho despistaje en Aragón y en el resto de España.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2959-2967.
2. Salvatore D, Davies T, Schlumberger M, Hay I, Larsen P. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. En: Melmed PK, Larsen P, Kronenberg H, editores. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 334-68.
3. Bernal-Carrasco, J. Las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro. *Monografías Real Acad Nac Farm.* 2010;29:139-69.
4. García-García C. Fisiología tiroidea. *Med Int Mex.* 2016;32(5):569-575.
5. García M, Moreno JC. Hipotiroidismo congénito central: nuevos fenotipos, nuevos genes. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4(Suppl):57-69.
6. Grob F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(5):482-491.
7. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol.* 2014;221(3):R87-R103.
8. Peter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1099-1115.
9. Fagman H, Nilsson M. Morphogenetics of early thyroid development. *J Mol Endocrinol.* 2011;46(1):R33-42.
10. Castanet M, Marinovic D, Polak M, Leger J. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(4):231-237.
11. Ares-Segura, S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):13-22.
12. Bernal-Carrasco J. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. En: Dieguez C, Pavia C, Yturriaga R, editores. *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica: Tiroides.* Madrid: Mc- Graw-Hill Interamericana; 1998. p. 181-194.
13. Glinoer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):133-52.
14. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Suppl 3):U25-37.

15. Mayayo-Dehesa E, Santisteban P, Labarta J, Ferrández A. Hipotiroidismo congénito. En: Pombo M, Audi L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al., editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4a ed. Madrid: McGraw- Hill Interamericana; 2009. p. 367-85.
16. Castilla-Peón, MF. Hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(2):140-148.
17. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child. 2011;96(4):374-9.
18. Mayayo-Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2011;1:150-65.
19. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(2):104-113.
20. Fierro F, Pacheco V, González F, Aguinaga G. Guía Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito. 2015. [Internet]. [Citado el 8 de abril de 2017]. Disponible en:<http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/Hipotiroidismo%20cong%C3%A9nito.pdf>
21. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez-Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Jara, A, editor. Endocrinología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p.185-189.
22. Korpal-Szczyrska M, Kosiak W, Swieton D. Prevalence of thyroid hemiogenesis in an asymptomatic schoolchildren population. Thyroid. 2008;18(6):637-9.
23. Yang Y, Li Q, Qu J, Xiang Y, Pan Y, Liao Z, et al. Ectopic intratracheal thyroid. South Med J. 2010;103(5):467-70.
24. Castanet M, Lyonnet S, Bonaïti-Pellié C, Polak M, Czernichow P, Léger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. N Engl J Med. 2000;343(6):441-442.
25. Nettore IC, Cacace V, De Fusco C, Colao A, Macchia PE. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review. J Endocrinol Invest. 2013;36(8):654-64.
26. Liu S, Wang X, Zou H, Ge Y, Wang F, Wang Y, et al. Identification and characterization of novel *PAX8* mutations in Congenital Hypothyroidism(CH) in a Chinese population. Oncotarget. 2017;8(5):8707-8716.
27. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr. 2011;23(4):421-428.

28. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr.* 2010;156(6):990-993.
29. Ramos HE, Labedan I, Carre A, Castanet M, Guemas I, Tron E, et al. New cases of isolated congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta gene mutations: a pitfall to neonatal screening. *Thyroid.* 2010;20(6):639-645.
30. Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, Costanzo D, Antonica F, Dolci C, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 2009;360(7):731-734.
31. Gharib H, Abboud CF. Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism. Report of four cases. *Am J Med.* 1987;83(1):171-174.
32. Kelberman D, Dattani MT. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):138-144.
33. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3094-3102.
34. Boccone L, Mariotti S, Dessi V, Pruna D, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):392-395.
35. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005;37(11):1247-1252.
36. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S54-63.
37. Ares-Segura S, Quero J, de Escobar GM. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):407-412.
38. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid.* 2001;11(5):501-510.
39. Niu DM, Lin CY, Hwang B, Jap TS, Liao CJ, Wu JY. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005;90(1):F69-72.

40. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population- based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1981-5.
41. Moreno JC, de Vijlder JJ, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(7):318-26.
42. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez-Sánchez A, Dulín-Íñiguez E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4 Suppl(1):87-100.
43. Asociación Española de Cribado Neonatal. XX Reunión de los Centros de Cribado Neonatal, Barcelona, 28 de noviembre de 2014. [Internet]. [Citado el 12 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.aecne.es/pdf/datos2013.pdf>
44. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* 2007;91(3):268-277.
45. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. 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.
46. Rodríguez-Sánchez A, Ruidobro-Fernández B, Dulín-Íñiguez E, Rodríguez-Arnao MD. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(Suppl 2): 41-48.
47. Hernández-Martínez JA, Izazaga-Bonilla LA, Pérez-Jauregui P, Ruiz-Reyes ML. Hipotiroidismo congénito. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2009;16(3):143-149.
48. Letarte J, Garagorri JM. Congenital hypothyroidism: Laboratory and clinical investigation of early detected infants. En: Collu R, Ducherme JR, Guyda HS, editores. *Pediatric Endocrinol.* 2.^a ed. Nueva York:Raven Press;1989.p.449-471.
49. Mayayo E, Labarta JI, Gil MM. Enfermedad tiroidea. *An Pediatr Contin.* 2006;4(6):361-374.
50. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):557-562.

51. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363- 384.
52. Calderón GM, Jiménez F, Losada A. Screening neonatal. Protocolo Asociación Española de Pediatría; actualización 2008. Servicio de Neonatología. H. Infantil. Virgen del Rocío de Sevilla. [Internet]. [Citado el 13 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
53. Dulín-Íñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-65.
54. Mazzi E, Bohrt V. Cribado neonatal. *Arch Pediatr Urug.* 2012;83(4):287-290.
55. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics.* 1963;32:338-343.
56. Chopra IJ. A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34(6):938-947.
57. Dussault JH, Laberge C. [Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?]. *Union Med Can.* 1973;102(10):2062-2064.
58. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4332-4334.
59. Illig R, Rodriguez de Vera Roda C. [Radioimmunologic determination of TSH in dried blood stains: a possible screening method for the diagnosis of hypothyroidism in new born infants]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1976;106(48):1676-1681.
60. Bodamer O.A. Detección sistemática de la fenilcetonuria. *Ann Nestlé [Esp]* 2010;68:55-59. [Internet]. [Citado el 14 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/320472>
61. Marín-Soria JL, Aldamiz-Echevarria L, Castiñeiras-Ramos DE, Dalmau-Serra J, Fernández-Sánchez A, Egea-Mellado JM, González-Gallego I, González-Irazabal Y. Programa de cribado neonatal en España: actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. 2009. [Internet]. [Citado el 18 de abril de 2017]. Disponible en:http://sid.usal.es/idocs/F8/FDO24646/PROGRAMAS_CRIBADO_NEONATAL_Documento_de_consenso.pdf

62. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:17. [Internet]. [Citado el 20 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.ojrd.com/content/5/1/17>.
63. Raymond J, LaFranchi SH. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(1):1-7
64. Sánchez-Ventura JG, Grupo PrevInfad/PAPPS. Cribado neonatal de metabolopatías. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11:471-484.
65. Van Vliet G, Deladoey J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev.* 2014;26:50-59.
66. Mayayo E, Fernández A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Pediatr.* 2002;56 Supl 4:42-52 - Vol. 56.
67. Moënne K, Ortega X, Pérez M, Mericq V. Hipotiroidismo congénito. Aspectos clínicos y ultrasonográficos. *Rev Chil Pediatr.* vol.85 no.1 Santiago feb. 2014.
68. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303.

ANEXO I

Tabla 13. Bases de datos utilizadas en la búsqueda bibliográfica

Bases de datos	Nº Referencias bibliográficas
Pubmed	29 (7, 8, 9, 12, 13, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 44, 45, 50, 51, 63, 65, 68)
Elsevier	2 (49, 53)
Scielo	1 (54)
TOTAL	32

Tabla 14. Buscadores y documentos utilizados en la búsqueda bibliográfica

Buscadores y documentos	Nº Referencias bibliográficas
Google Académico	25 (3, 4, 5, 6, 10, 15, 16, 19, 31, 35, 38, 41, 42, 46, 47, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 66, 67)
Libros	5 (1, 2, 11, 14, 48)
Protocolos de la AEPED	2 (18, 52)
Programa de cribado neonatal en España: AECNE	1 (43)
Guía Práctica Clínica	1 (20)
Documento de consenso: Ministerio de Sanidad y Política Social	1 (61)
TOTAL	36

Tabla 15. Factor de impacto de algunas revistas utilizadas, año de publicación y número de las referencias bibliográficas

Factor de impacto (JCR)	Revista	Año de publicación	Nº de referencias
13.55	N Engl J Med.	2000, 2009	24, 30
13.45	Nat Genet.	2005	35
9.97	Trends Endocrinol Metab	2003	41
5.80	Pediatrics	2010, 2010, 1963, 2006	36, 45, 55, 68
4.784	Oncotarget	2017	26
4.398	J Endocrinol	2014	7, 14, 25
4.03	J Clin Endocrinol Metab	2011, 2010, 2010, 2002, 2014, 1972, 1999	1, 33, 40, 50, 51, 56, 58
4.0	Endocr Dev	2014	65
3.969	Arch Dis Child Fetal Neonatal	2005	39
3.878	Eur J Endocrinol	2004	14
3.784	Thyroid	2008, 2010	22, 29
3.62	Nat Rev Endocrinol	2011	19
3.57	Best Pract Res Clin Endocrinol Metab	2004	13
3.45	Orphanet J Rare Dis	2010	62
3.27	Mol Genet Metab	2007	44
2.947	J Mol Endocrinol	2011	9