

Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la realización del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito (HC)

Recommendations from the Latin American Society of Pediatric Endocrinology on performing neonatal screening for congenital hypothyroidism (CH)

Ana Chiesa,¹ Patricia Papendieck,¹ Johanna Acosta,² María de la Luz Ruiz Reyes,³ Raúl Calzada-León³

Resumen

El hipotiroidismo congénito (HC) es la patología endócrina más prevalente, con una incidencia estimada en 1 de cada 1,200 a 2,500 nacidos vivos, que ha aumentado en los últimos años en todo el mundo.

En la actualidad, el Tamiz Neonatal permite establecer la sospecha diagnóstica desde los primeros días de vida; sin embargo, cuando se realiza analizando sólo los niveles de TSH, detecta casi todas las formas de hipotiroidismo primario por falla glandular, pero no es útil para detectar alteraciones originadas a nivel central (en el hipotálamo y/o la hipófisis). Por ello, cuando el tamiz neonatal con esta estrategia es normal y existen durante los primeros meses de la vida signos clínicos sugestivos de la enfermedad, es importante que el pediatra jerarquice la clínica, realice una valoración de la función tiroidea y derive oportunamente al especialista. El tamiz neonatal, que da un índice de sospecha de la enfermedad, tiene limitaciones: falsos negativos y falsos positivos, que deben tomarse en cuenta, tanto por los programas de tamizaje, como por los pediatras que reciben al niño en la consulta.

En este artículo se señalan los principios básicos que deben vigilarse durante el proceso de confirmación y tratamiento en los recién nacidos detectados por el tamiz.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo congénito primario, Hipotiroidismo congénito central, Tamiz neonatal

Abstract

Congenital hypothyroidism (CH) is the most prevalent endocrine pathology, with an incidence that ranges between 1 in 1,200 to 2,500 live births, which has increased worldwide in recent years.

Currently, neonatal screening establishes diagnostic suspicion from the first days of life, but when it is performed analyzing only TSH levels, it will not be useful to detect central hypothyroidism affecting hypothalamus and/or pituitary gland. Therefore, when CH screening is normal, but clinical signs of the disease are present during the first months of life, is important that the physician prompts an evaluation of thyroid function and/or the referral to a Pediatric Endocrinologist.

Moreover, neonatal screening gives a suspicion of disease but is limited by false negative and false positive results that must be managed by the neonatal screening program together with the child's Pediatrician. The basic principles to be monitored in those detected patients who require confirmation and treatment are outlined.

KEYWORDS: Primary congenital hypothyroidism, Central congenital hypothyroidism. Neonatal screening

¹ Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" CEDIE. CONICET-FEI- División de Endocrinología Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires Argentina

² Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde. Guayaquil, Ecuador

³ Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Correspondencia

Dra. Ana Chiesa
achiesa@cedie.org.ar

Este artículo debe citarse como:

Ana Chiesa A, Papendieck P, Acosta J, Ruiz Reyes ML, Calzada-León R. Recomendaciones de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica sobre la realización del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito (HC). Acta Pediatr Méx. 2024;45 (Supl 4): S35-S49. <https://doi.10.18233/apm.v45iS4.2953>

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es la patología endócrina más prevalente, con una incidencia estimada de 1 en 1,200 a 2,500 nacidos vivos, que ha aumentado en los últimos años en todo el mundo.¹

A fines del siglo XIX, Sir William Osler describió su cuadro clínico y observó el efecto impactante de la administración de extracto tiroideo sobre la talla y apariencia de los pacientes afectados, demostrando también que el daño neurológico no solo es severo, sino irreversible, si el tratamiento se inicia de manera tardía.²

Las hormonas tiroideas (HT) tienen un impacto insustituible en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) con un periodo crítico que se extiende hasta los 2 o 3 primeros años de vida. Por ello, la ventana de oportunidad con el tratamiento para evitar el daño neurológico por HC se limita a los primeros días de vida (15 a 20) para que éste sea leve.³⁻⁵

Antes del advenimiento del tamiz neonatal, todo el personal de salud involucrado en la atención de un neonato o lactante debía estar pendiente de la aparición de síntomas o signos sugestivos de hipotiroidismo, para en su caso, realizar un perfil tiroideo que lo confirmara e iniciar tratamiento.

A pesar de esta búsqueda intencionada, era evidente que muchos de los pacientes no mostraban manifestaciones tempranas que permitieran sospechar el diagnóstico; incluso, cuando un experto busca signos y/o síntomas en forma intencionada, el reconocimiento de los pacientes con HC es inferior al 50%.⁶⁻⁸

En 1963, Guthrie demostró que se podían implementar métodos diagnósticos utilizando papel filtro para la determinación de metabolitos en recién nacidos, esto abrió la oportunidad de iniciar un tratamiento oportuno y eficaz.⁹ Así,

la implementación de un programa de tamizaje neonatal para el diagnóstico de patologías que causan daño neurológico severo y/o que ponen en riesgo la vida si no se reconocen y tratan en los primeros días de vida, se convirtió en una recomendación universal, es decir, debe ser ejecutada en todos los países con una cobertura del 100% de su población.¹⁰⁻¹²

Es importante señalar que el tamiz neonatal no es un método diagnóstico y está diseñado para identificar sujetos sospechosos de padecer la enfermedad, requiriendo una posterior confirmación. El marcador bioquímico de sospecha varía de acuerdo con los diferentes programas, pero el más utilizado en Europa, Japón y en la mayoría de los países de Latinoamérica, es la determinación de Hormona estimulante de la Tiroides (TSH). Otros programas realizan T4 previa o simultánea en las determinaciones.

La determinación con TSH, preferida en nuestro medio, detecta todas las formas de HC primario, aún aquellas compensadas con un nivel mayor de TSH, pero con hormonas periféricas aún normales; aunque, no identifica el HC central de origen hipotalámico o hipofisario en las que la TSH se encuentra normal o baja.¹³

En Latinoamérica, Cuba, México y Argentina implementaron el tamizaje neonatal desde la década de los 80's. Chile y Uruguay tienen programas bien establecidos, y muchos países se encuentran avanzando en la implementación, pero aún se está lejos de la cobertura universal de la región y por ello muchos niños todavía no pueden escapar al retraso mental inherente a la enfermedad no tratada.¹⁴⁻¹⁶

La Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, consciente de esta situación, decidió elaborar este escrito para orientar a los pediatras en los procedimientos del tamiz neonatal en pacientes con HC.

QUÉ ES EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Se define así a cualquier condición que, iniciándose en la etapa fetal o al nacer, ocasione una insuficiencia de HT en los tejidos, ya sea por producción insuficiente o por falla en su acción.^{4, 17}

Las HT ejercen un efecto insustituible sobre el desarrollo del SNC. Su ausencia altera la formación de la capa normal de neuronas mesocorticales y conexiones callosas que controlan la migración neuronal, así como el proceso de mielinización. En el HC no tratado la actividad neuronal se altera con severidad variable dependiendo de la disponibilidad de T4 intrauterina y de la duración del hipotiroidismo previo al reemplazo hormonal.^{18, 19}

El HC se clasifica de acuerdo con la **localización** del defecto causal en:^{20, 22}

- a) Primario: alteración primaria de la glándula tiroides.
- b) Central: defectos de la hipófisis o el hipotálamo.
- c) Periférico: defectos en la acción de las HT en los tejidos periféricos

A su vez, de acuerdo con su **duración** se clasifica en:

- a) Permanente: la causa del HC es irreversible por lo que se requiere tratamiento sustitutivo con HT de por vida.
- b) Transitorio: el HC detectado al nacer presenta una recuperación espontánea posterior, generalmente en los primeros meses o años de vida. Necesitará tratamiento si la condición de hipotiroidismo no desaparece pronto durante el periodo crítico de maduración del SNC

Además, si bien en la mayoría de los casos el HC se presenta en forma aislada, puede estar asociado a defectos en otros órganos o sistemas, denominándose en estos casos: HC sindrómico.²²

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO

a) PERMANENTE

Disgenesia tiroidea

Es la forma más común de HC y el trastorno endócrino congénito más frecuente.

De carácter esporádico, predominante en el sexo femenino y discordante en gemelos monocigóticos (95%), se han descrito formas familiares en un 2% de casos, una frecuencia más alta de lo esperada sólo por azar.

En menos del 5% de los casos se han identificado mutaciones germinales en genes involucrados en el desarrollo (*NKX2-1*, *NKX2-5*, *FOXE1*, *PAX8*, *GLIS3*) o en la diferenciación y el crecimiento tiroideo (receptor de TSH).²³⁻²⁵ Otros genes, aun desconocidos, podrían estar involucrados, pero lo más probable es que la mayoría de los casos de disgenesia tiroidea esporádica se deban a mecanismos poco claros que alteren el desarrollo glandular. Las disgenesias comprenden la agenesia o atireosis, la ectopia y la hipoplasia tiroidea.

La **agenesia** o **atireosis** es la forma más severa y se caracteriza por la ausencia de tejido tiroideo. Afecta al 15-25% de los niños con HC permanente. Está producida por un defecto en la determinación/diferenciación de las células endodérmicas pluripotenciales o la desaparición (apoptosis) de las células precursoras tiroideas en etapas tempranas de la organogénesis.

La **ectopia** es la forma más frecuente de disgenesia y afecta al 40-55% de los hipotiroideos congénitos. Se presenta cuando la glándula está mal ubicada y es generalmente hipoplásica. El tejido tiroideo se ubica por encima de la localización normal definitiva de la glándula tiroidea y es el resultado de un freno o anomalía en la migración caudal del esbozo tiroideo durante el desarrollo embrionario. El hipotiroidismo será de leve a severo, de acuerdo con el tamaño del resto glandular. En menos del 5% de los casos de HC existen lóbulos tiroideos de menor tamaño en posición normal con función variable (hipoplasia tiroidea) o una hemigenesia (<1% de los casos) o bien, desarrollo de un único lóbulo tiroideo (usualmente el izquierdo).^{26,29}

Tanto la **hipoplasia tiroidea como la hemigenesia tiroidea**, se caracterizan por un desarrollo incompleto de la glándula tiroidea, pero que funcionalmente es normal, por lo que la posibilidad de detección mediante el tamiz neonatal dependerá de la cantidad de hormonas tiroideas que se producen en la etapa neonatal, en el entendido de que a mayor severidad, mayor posibilidad de desarrollar hipotiroidismo temprano con elevación de TSH y por lo tanto de obtener un resultado anormal en el estudio.^{27,28}

Dishormonogénesis

El 15 al 20% del HC detectado por tamizaje se debe a defectos en la biosíntesis de HT. Su modo de herencia es autosómica recesiva y pueden ocurrir con afectación mono o bialélica.

Se han descrito mutaciones en los diferentes genes que codifican para las proteínas o enzimas involucradas en todos los pasos de la biosíntesis de HT, entre ellos *NIS*, *TPO*, *DUOX 1* y *2*, *DUOXA1* y *2*, *Pendrina*, *DEHAL* y *tiroglobulina*.

Si bien la mayoría de los pacientes con estos defectos presentan mutaciones homo o heterocigotas, con nuevas metodologías moleculares se han identificado también mutaciones combinadas de diferentes genes (*DUOX*, *RTSH*, *TPO*).³⁰⁻³⁵ Es claro que si se disminuye el valor de corte de TSH los programas de pesquisa podrán detectar formas menos severas de dishormonogénesis.^{1,36}

Resistencia a TSH

Al ser la TSH el principal diferenciador y factor trófico del esbozo tiroideo, los defectos del receptor de TSH pueden originar cuadros con expresión variable, desde una hipoplasia tiroidea severa con HC, hasta formas más leves de hipertirotrópinemia permanente asintomática, o diverso grado de hipotiroidismo.^{22,26} Además, las mutaciones del gen de la subunidad alfa de la proteína Gs determinan la aparición de HC con glándula eutópica asociado a insensibilidad de otras hormonas glicoprotéicas que comparten la vía de señalización intracelular (pseudohipoparatiroidismo).³⁷

Hipotiroidismo sindrómico

El HC puede formar parte de un síndrome, producto de alguna alteración cromosómica como los síndromes de Down, Williams y Catch 22q, siendo el fenotipo tiroideo más frecuente la hipoplasia.³⁸⁻³⁹ Los cuadros de HC disgenético sindrómico son producto de mutaciones en diversos factores de transcripción (*FOXE1*, *NKX2-1*, *PAX8*, *HHEX1*, *HOXA3*, *SHH* y otros) que se expresan tanto en la glándula tiroidea como en otros tejidos embrionarios.⁴⁰

b) HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO TRANSITORIO

El HC transitorio es aquella condición que se resolverá con el tiempo. Si persiste más allá del

primer mes de vida, afectando el periodo crítico de desarrollo del SNC, requerirá intervención terapéutica.⁴¹

Ha sido descrito extensamente en áreas de deficiencia severa o moderada de yodo y en prematuros por exposición perinatal a una sobrecarga aguda del mismo, debida mayormente a agentes desinfectantes yodados administrados al recién nacido o a la madre que amamanta.⁴²

El exceso de yodo materno y/o fetal puede condicionar la aparición de hipotiroidismo transitorio de duración variable. En áreas donde el aporte de yodo es suficiente, la causa más frecuente es el tratamiento de la madre gestante con drogas anti-tiroideas. El cuadro es corto y se normaliza en el periodo perinatal una vez suspendido el aporte materno, pero todos los pacientes deben ser evaluados por un endocrinólogo pediátrico para definir si requieren manejo sustitutivo y durante cuánto tiempo, para evitar daño neurológico.⁴³

En el 1-2% de los casos, el pasaje transplacentario de anticuerpos maternos que bloquean la acción de TSH (TRAb inhibitorios) es causa de HC transitorio.⁴⁴

Otra causa de HC transitorio son las mutaciones heterocigotas u homocigotas en el gen *DUOX2*.⁴⁵

¿CÓMO SE MANIFIESTA EL HC?

La expresión de la falta de HT dependerá del momento en que la deficiencia se hace presente. La afección intrauterina puede ser temprana, afectando las primeras 24 semanas de embarazo, o tardía, de allí en más.

En todos los casos el hipotiroidismo es compensado en alguna medida por el aporte materno. Si éste falla, por hipotiroidismo materno durante la gestación, el producto dependerá de su propia producción hormonal que, al no comenzar

normalmente hasta después de la segunda mitad de la gestación, producirá daños neurológicos irreversibles.

Si la madre aportó durante toda la gestación una cantidad adecuada de HT al feto y existen problemas en la producción de HT por la tiroides fetal, el hipotiroidismo se manifestará clínicamente cuando al nacer cesa el aporte materno. En esta situación pueden no existir manifestaciones clínicas, por lo que el tamiz neonatal permite establecer una sospecha diagnóstica que, con la confirmación y el inicio temprano del tratamiento, evita el daño neurológico. De hecho, solo el 5% de los recién nacidos hipotiroideos detectados por tamiz presentan, al momento del alta de la maternidad, signos y/o síntomas compatibles con el hipotiroidismo que padecen, ya que la enfermedad no es aparente.

Antes del tamiz neonatal, la búsqueda de signos y síntomas sugestivos de hipotiroidismo era la única herramienta que tenía el médico para realizar un diagnóstico temprano, por ello se recomendaba la búsqueda intencionada de éstos, lo que sigue siendo recomendable en países en los que no se realiza aún el tamizaje neonatal con cobertura universal.⁶

En Argentina, la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez implementó en 1979 una pesquisa de detección de HC en una población de recién nacidos de riesgo, ya que presentaban al menos un signo de HC. De los 136 hipotiroideos detectados sólo el 23% fue diagnosticado en el primer mes de vida, habiéndose hecho el diagnóstico de los restantes en edades posteriores cuando el retraso mental era inevitable. La ictericia prolongada (78.3%), la hernia umbilical (45%), las fontanelas amplias y/o diastasis de suturas (25%) y el llanto ronco y débil (23.3%) fueron los signos más frecuentemente encontrados.⁷ Esto puso en evidencia la baja sensibilidad diagnóstica de las manifesta-

ciones clínicas para la detección neonatal y la necesidad de la pesquisa masiva.

De la misma forma, en un estudio de cohorte del Instituto Nacional de Pediatría en México, se demostró que la existencia de uno o más de los siguientes signos son sugestivos de hipotiroidismo congénito en la etapa neonatal o en los primeros 2-3 meses de vida extrauterina: fontanela posterior >1cm, hernia umbilical >1cm de diámetro, hipoactividad e hipersomnía, constipación, succión débil con periodos largos de alimentación, piel seca y con aspecto marmóreo, ictericia por más de siete días (a expensas de bilirrubina indirecta o directa), llanto ronco, débil y de corta duración.^{8,46,47}

En el HC el peso de nacimiento es normal y presenta una progresión que parece adecuada por infiltración mixedematosa de los tejidos blandos. Estos niños son macrocéfalos relativos debido al crecimiento compensatorio de la calota intraútero y al menor desarrollo de la base del cráneo, más sensible al defecto tiroideo.⁴⁸

En pacientes con dishormonogénesis el bocio puede o evidenciarse en la ecografía prenatal, estar presente desde el nacimiento o aparecer en forma progresiva postnatal. Su tamaño puede variar desde muy pequeño y casi no palpable hasta llegar a comprimir las estructuras del cuello.

El HC presenta mayor frecuencia de malformaciones congénitas asociadas, predominantemente cardíacas. En el estudio del Instituto Nacional de Pediatría se encontraron síndromes genéticos y malformaciones aisladas en el 24% de los pacientes.³⁸

CÓMO REALIZAR EL TAMIZ NEONATAL

El tamiz neonatal universal para HC primario debe realizarse a todos los recién nacidos con una recomendación fuerte y evidencia consistente en

todo el mundo de su beneficio en la prevención del retraso mental. Debe estar dirigido a identificar todas las formas de la enfermedad primaria: leves, moderadas y severas.^{11,12}

Para ello se determinará TSH en papel de filtro al alta de la maternidad a todos los recién nacidos. La muestra puede ser obtenida de sangre de cordón o por punción del talón del recién nacido después de las 36 horas de vida para evitar el efecto confusor de la elevación fisiológica postnatal de TSH, que ocurre en todos los recién nacidos y puede ser interpretada erróneamente como una elevación patológica.^{12,22,49,50}

Los niños que son derivados antes de esa edad por patología neonatal aguda, que requiere intervención inmediata, deben realizar el tamiz antes de ser derivados y al llegar al centro receptor, aclarando en la tarjeta de tamiz la circunstancias. Esto permite el ingreso del paciente al sistema de tamiz, si bien la tarjeta es inadecuada en oportunidad y puede no reflejar la condición aún.²²

Existen estrategias especiales para niños pretérmino (especialmente los menores de 33 semanas de edad gestacional) en los que se realizará una doble muestra: la primera a las 48 horas y una segunda después de los 15 días de vida, para identificar aquellos casos con elevación tardía de TSH por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideos.⁵¹

La determinación de TSH tiene una gran eficiencia diagnóstica, mayor cuanto más alto sea su nivel.³⁶ Siempre hay que tener en cuenta que un programa de tamiz es más que una determinación bioquímica y que comprende la alerta de los padres, la confirmación de la condición y la realización del tratamiento adecuado de ser necesario, así como el seguimiento del recién nacido detectado con HC.¹⁰⁻¹²



La evolución neuro madurativa del recién nacido con HC depende tanto de la detección precoz como del tratamiento oportuno y adecuado a lo largo de toda la infancia.¹²

LIMITACIONES DEL TAMIZ NEONATAL PARA HC

Como cualquier procedimiento, y más tratándose de una estrategia multifactor, donde participan desde las maternidades hasta los diferentes niveles de atención en salud, el tamiz neonatal puede tener sus fallas.

La falta de elevación de TSH (falsos negativos) impide que se establezca el diagnóstico temprano y se inicie el tratamiento de manera oportuna, mientras que la elevación ficticia de TSH (falsos positivos) puede ocasionar que se indique tratamiento en forma innecesaria.

Por ello, además de evaluar el resultado del tamiz neonatal, se debe analizar al paciente y sus circunstancias antes de tomar una decisión terapéutica. Un resultado positivo siempre debe ser confirmado y, en caso de que exista duda clínica, ser referido a la brevedad a un centro de atención especializado para que un endocrinólogo pediátrico con experiencia haga una valoración integral y defina la necesidad o no de realizar otros estudios complementarios y/o de iniciar el tratamiento.

Falsos negativos

Si bien TSH es un marcador robusto de HC primario existen situaciones que pueden interferir en su adecuada determinación.⁵² Estas pueden ser de orden preanalítico, analítico o post analítico y llevaran a descartar la enfermedad en forma errónea.

Entre las primeras se encuentran la inadecuada recolección de la muestra (papel de filtro no

apto, cantidad excesiva o insuficiente de sangre, utilización de anticoagulantes, fallas técnicas en el llenado de la tarjeta, humedad residual de la muestra o el almacenamiento inadecuado).⁵³

Es el laboratorio de tamiz quien resguardará estas condiciones solicitando una nueva muestra en caso de ser inadecuadas. Los efectores (maternidades, enfermeras, etc.) serán instruidos sobre la adecuación de los procedimientos para disminuir los errores.

La administración de corticoides o dopamina al niño puede enmascarar la presencia de HC, debido al efecto supresor central sobre TSH. La consignación en la tarjeta adjunta al papel de filtro de la administración de drogas llevará a repetir la determinación cuando el niño ya no las reciba.

Otra de las causas de falsos negativos es la realización inadecuada de la determinación. Esta puede haber sido omitida por diversos motivos, o mal procesada o identificada. También la línea de corte puede no ser la adecuada para la detección. Una línea de corte de TSH muy elevada podría evitar la detección de casos leves o moderados. Compete al laboratorio de tamiz elegir la línea de corte de acuerdo con parámetros internacionales o al análisis de muestras de recién nacidos normales en la población en cuestión.¹ Así, cada laboratorio utilizara el corte que considere representativo de su población.^{36,52}

El pediatra que recibe al niño, ante cualquier duda relacionada con la probable patología, debe contactarse con el programa de tamiz y/o un especialista en Endocrinología Pediátrica. Esto ahorrara la pérdida de tiempo que, en caso de confirmarse la enfermedad, es crucial para el posterior desarrollo normal del niño.

Situaciones especiales: Elevación tardía de TSH

El retraso de crecimiento intrauterino, recién nacidos prematuros (sobre todo <33 semanas de edad gestacional, algunos síndromes genéticos y enfermedades intercurrentes graves suelen cursar con elevaciones tardías de TSH, y una primera determinación a las 48hs de vida puede no evidenciar un hipotiroidismo.^{51,54,55}

No solo la inmadurez, sino también los procedimientos en ellos realizados condicionan que el tamiz pueda no mostrar una TSH elevada. Transfusiones de sangre entera, glóbulos rojos o plaquetas antes de la realización del tamiz neonatal invalidan el resultado por unos días y deben ser informados en la tarjeta que será repetida luego. Como ya se mencionó, la administración de drogas como dopamina o corticoides modifican los resultados.²²

Falsos positivos

El resultado falso positivo no es tan preocupante pues luego no se confirmará la condición sospechada. Sin embargo, la familia atraviesa una situación angustiante que sería preferible evitar.

La causa más frecuente de los mismos son los interferentes en la tarjeta (anticoagulantes) y la inadecuada utilización del corte.⁵³ Cortes muy bajos citan innecesariamente a poblaciones normales de niños. Cada laboratorio deberá evaluar las consecuencias de su utilización.

También en situaciones especiales como pacientes con Síndrome de Down es frecuente encontrar hipertirotropinemias con valores de TSH de entre 5 y 15 $\mu\text{UI/ml}$ hasta en el 70-80% de casos. Cuando estos niños presentan valores de T4 y T4 libre normales, ausencia de bocio (94.9% de los casos) y anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa negativos (90%) no requieren tratamiento.³⁹

Por ello, es importante señalar que para los pacientes con Síndrome de Down los valores de referencia de TSH no son los mismos que para la población general, por lo tanto, las elevaciones discretas de TSH (hipertirotropinemia), con valores normales de HT, no se deben confundir con HC.

¿QUÉ HACER CUANDO EL TAMIZ ES POSITIVO? (SOSPECHOSO DE ENFERMEDAD)

Se considera resultado sospechoso para la existencia de HC la concentración de TSH igual o mayor al valor de corte establecido por el laboratorio de tamiz de acuerdo al método utilizado.^{16,22}

Los laboratorios que realizan el análisis de las muestras enviadas en papel filtro deben contar con estándares de calidad y certificación vigentes, y el resultado del estudio debe consignarse por escrito (especificando el laboratorio y la persona que han procesado la muestra, la metodología utilizada y la dirección y el teléfono del laboratorio). El resultado se enviará a la unidad médica solicitante o al domicilio de la madre, de acuerdo a las reglamentaciones locales vigentes. El laboratorio realizará un contacto telefónico, ya sea con el Pediatra o con un familiar para solicitar que lleven al niño/a a la brevedad al hospital de referencia para la realización de los estudios confirmatorios. Es importante que el pediatra reafirme a los padres la urgencia de la situación.

Una vez concurrido, el paciente será sometido a la instancia de confirmación en una entrevista donde se valorarán antecedentes, aspectos clínicos como signos y síntomas de hipotiroidismo y malformaciones asociadas y se realizarán las determinaciones de HT disponibles y de TSH.²⁶ La cuantificación de tiroglobulina sérica (glucoproteína sintetizada exclusivamente por el tejido tiroideo) está relacionada con la masa de tejido tiroideo funcional o con defectos enzimáticos de la producción hormonal.⁵⁶

Las determinaciones bioquímicas darán cuenta de la severidad del cuadro, debe asumirse como hipotiroideo severo a cualquier niño con niveles de TSH mayores a 20UI/l y hormonas periféricas bajas. Una concentración elevada de TSH, pero inferior a 20mU /l, con T4 libre normal (y, en su caso, T4 y T3 totales) no es diagnóstica de HC severo y hay que estudiar al paciente como portador de un HC compensado o de una hipertirotropinemia. Este diagnóstico diferencial debe ser realizado en un hospital de tercer nivel de atención.^{11,12}

La localización del tejido tiroideo mediante estudios de imágenes ayuda en la caracterización del cuadro. Para ello se utiliza la centellografía (gammagrafía) con tecnecio (99mTc) que permite identificar la localización, la forma, el tamaño y las características de la glándula tiroidea. Este estudio debe realizarse antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina, pues a partir de este momento la captación disminuirá o incluso estará bloqueada.^{26, 57}

El ultrasonido también es de utilidad para localizar la glándula, especialmente si se sospecha hipoplasia tiroidea, o cuando se palpa la tiroides, pero la centellografía no la demuestra; es innecesario en casos de agenesia o ectopia. Hay que considerar que se requiere un transductor especial (de partes pequeñas) y que el ecografista debe tener experiencia, ya que su efectividad es operador-dependiente.

Con relación al momento de inicio de la hipotiroxinemia fetal, la información puede ser provista por la radiografía anteroposterior de rodillas que permite evaluar la edad ósea. Después de las 38 semanas de edad gestacional se espera observar tanto el núcleo distal del fémur como el proximal de la tibia. La superficie epifisaria calculada de ambos núcleos es inferior a 5mm² cuando, independientemente de la etiología, existió una insuficiencia de hormonas tiroideas intrauterina.

El hipotiroidismo de inicio intrauterino, reviste mayor severidad y se asocia con un mayor riesgo de compromiso del neurodesarrollo asociado a la hipotiroxinemia fetal, condición que puede ser salvada por el diagnóstico temprano y tratamiento oportunos.⁵⁵

Estudios genéticos

El estudio de mutaciones genéticas en nuestro medio aún está reservado para aquellos pacientes en quienes se sospeche un defecto específico (por ejemplo, en el caso de las dishormonogénesis o HC sindrómico) y está dirigido a identificar el gen o los genes responsables del defecto con estrategia de “gen candidato”.

Un metaanálisis demostró que sólo 1 de cada 10 pacientes con disgenesia y la mitad de los pacientes con dishormonogénesis logran el diagnóstico molecular mediante la secuenciación de genes candidatos.⁵⁸

La realización de estudios complementarios no debe retrasar el inicio del tratamiento, ya que éste es prioritario para evitar el retraso mental irreversible, y cada día de retraso disminuye el coeficiente intelectual del paciente. Es importante referir al paciente al endocrinólogo pediátrico, quien, además de evaluar todos los riesgos y buscar intencionadamente las malformaciones asociadas debe vigilar y analizar la progresión del crecimiento y del desarrollo y ajustar de manera periódica la dosis de levotiroxina para así cumplir con los objetivos clínicos y bioquímicos del manejo integral del paciente con HC.^{12,22}

En algunos centros, además del tratamiento sustitutivo, y por el riesgo inminente de retraso en el desarrollo, los pacientes con HC, especialmente las formas más severas, son sometidos a un programa de estimulación integral del neurodesarrollo, que se inicia en el momento de la confirmación del diagnóstico, mediante el cual

se capacita y supervisa a los padres en los procesos secuenciales del desarrollo y se les otorga herramientas y recursos para el aprendizaje, así como estrategias para la rehabilitación, lo que en conjunto permitirá optimizar el neurodesarrollo.⁵⁹ El especialista debe estar en permanente contacto con el pediatra del niño, quien será esencial para asegurar la adherencia al tratamiento y los controles.

REVALORACIÓN DIAGNÓSTICA

En aquellos niños con HC, en quienes no se haya podido establecer la etiología en el período neonatal, se procede a suspender el tratamiento sustitutivo por aproximadamente 4 semanas a una edad en la que el desarrollo madurativo ya esté resguardado (aproximadamente 2-3 años) para poder determinar la permanencia o transitoriedad del HC y completar los estudios de caracterización etiológica.^{11,12,22} En niños con niveles de TSH que permanecen altos después del primer año de vida por adherencia inadecuada al tratamiento puede posponerse la revaloración. Al suspender el tratamiento se solicitará la determinación de HT totales y libres, TSH y tiroglobulina.

Si los resultados confirman la existencia de hipotiroidismo, está indicado realizar estudios de imágenes no realizados con anterioridad e incluso complementar con prueba de descarga de perclorato, en aquellos casos con sospecha de defectos enzimáticos. Estos estudios serán guiados por el endocrinólogo pediátrico. Las atireosis y ectopias tiroideas confirmadas al diagnóstico no requieren revaloración.^{12,22}

TRATAMIENTO

En condiciones ideales el tratamiento debe siempre ser definido, administrado y supervisado por un endocrinólogo pediátrico; sin embargo, debido a que en algunos países la organización del

sistema de Salud define que el manejo se debe realizar en el segundo o incluso en el primer nivel de atención, o bien las condiciones geográficas, económicas o sociales de las familias dificultan la asistencia a centros de tercer nivel, decidimos incluir los aspectos indispensables del tratamiento en estas recomendaciones.

El tratamiento tiene por objetivo restaurar el eutiroidismo tisular y normalizar el nivel de TSH en forma permanente para permitir alcanzar un desarrollo neurocognitivo y un crecimiento normales.¹² Debe ser iniciado sin demora luego de la confirmación diagnóstica.

En los casos más severos y sintomáticos, una vez realizadas las extracciones para los estudios confirmatorios se puede iniciar sin aguardar resultados. Idealmente el mismo debe ser comenzado dentro de las 2 semanas de vida.

La droga de elección es la levotiroxina (LT4) a una dosis inicial de entre 10 y 15ug/kg/día, siempre que no haya patología cardiovascular de riesgo asociada, en cuyo caso se utilizarán inicialmente bajo supervisión dosis un poco menores.^{12,22} Existen en el mercado internacional formulaciones líquidas que pueden, una vez estandarizadas, reemplazar a las tabletas. No es recomendable utilizar hormona tiroidea genérica de marcas no comerciales.^{12,60,61}

La administración de la LT4 debe ser diaria, recalando la importancia de la adherencia, si es posible a la misma hora para evitar olvidos y evitando el consumo simultáneo o cercano de hierro, soja, hidróxido de aluminio, colestiramina, y los alimentos ricos en fibra que interfieren con la absorción. El objetivo bioquímico general es mantener los niveles de T4 sérica en el rango superior de lo normal para el método utilizado, los niveles de TSH entre 1 y 2mUI/l pero idealmente suprimidos los primeros años de vida. El ajuste se definirá de acuerdo con



la edad, condiciones de crecimiento y desarrollo y resultados de un perfil tiroideo obtenido sin administrar la dosis de ese día. Una dosis omitida no debe compensarse con mayor administración.

Con una buena dosis y administración adecuada, los niveles séricos de T4 e incluso de TSH se normalizarán en la mayoría de los niños en 2 semanas, y será evidente la desaparición de las manifestaciones clínicas en forma paulatina, pero rápida.

La imposibilidad de un ajuste perfecto de la dosis con las formulaciones disponibles hace que a veces al comienzo del tratamiento exista sospecha bioquímica de sobretratamiento. En estos casos, si no existe evidencia clínica del mismo (irritabilidad, detención de la curva ponderal o taquicardia) la dosis debe mantenerse.

Incluso el sobretratamiento transitorio definido por niveles suprimidos de TSH no parece alterar la evolución a largo plazo de estos pacientes.¹²

El consejo genético forma parte del cuidado de estas familias, especialmente aquellas cuyos niños padezcan HC por dishormonogénesis o sindrómicos en los que el cuadro puede repetirse en futuros embarazos.

El HC transitorio, si se extiende más allá del primer mes de vida con niveles de HT bajas y TSH alta, requiere también tratamiento a fin de evitar los potenciales efectos deletéreos de la deficiencia tiroidea prolongada en los neonatos. Una vez llegada la adultez los pacientes serán remitidos a especialistas de adultos.

En todas las mujeres con HC, se debe advertir que en forma ideal el embarazo se debe planear para asegurar que se encuentren con HT normales, y que la dosis debe aumentarse durante el primer trimestre de la gestación para asegurar la adecuada provisión de hormona al feto en formación.⁶²

EVOLUCIÓN

Como parte de la atención integral, el desarrollo psicomotriz del niño con HC primario debe ser supervisado. Se ha demostrado que los parámetros que mejor correlacionan con el desarrollo madurativo futuro son la precocidad del tratamiento, la adecuada adherencia y la intervención temprana en programas de estimulación psicomotora en los casos severos.^{12,59}

Cada vez se ha hecho más evidente en estudios de seguimiento, que la enfermedad tratada tardíamente afecta en forma global todas las áreas del desarrollo neurocognitivo, en tanto que, en los pacientes detectados y tratados precozmente, aún con las formas más severas, el desarrollo psicomotor, la capacidad intelectual y el desempeño escolar, deportivo y social progresan normalmente.⁶³ Sin embargo, como ya se mencionó, cuando existe HC de inicio prenatal, a pesar de un tratamiento farmacológico iniciado a tiempo, la neurocognición de los niños puede presentar alteraciones sutiles.^{59,64}

Pardo y col. en 60 niños con HC, detectados por tamiz neonatal comparados con controles apareados por sexo y edad, encontraron déficits específicos a pesar de que el coeficiente intelectual fue normal y sin diferencias significativas con los controles. En el HC de inicio prenatal, especialmente las formas más severas, presentaron en este estudio menor desempeño en la velocidad de procesamiento, tiempos de reacción, atención, flexibilidad cognitiva, visconstrucción y memoria a largo plazo que sus pares sanos. Estas dificultades, si bien no son discapacitantes, deben ser evaluadas y tenidas en cuenta en la atención a largo plazo del HC.⁶⁴

HIPOTIROIDISMO CENTRAL Y TAMIZ

El HC central no puede ser detectado con la estrategia de TSH sola en los que este marca-

dor no está elevado por déficit de TRH o TSH. Estos defectos pueden estar asociados o no a la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. En estas condiciones el tamiz neonatal se interpreta como normal y los pacientes son diagnosticados tardíamente, cuando se hacen evidentes las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo u otros defectos hormonales.⁶⁵ Sin embargo, en los pacientes con HC central con deficiencia hormonal hipofisaria múltiple, las manifestaciones clínicas suelen ser más tardías y de menor severidad y es frecuente de que inicien entre el primer y tercer mes de vida. Al contrario, en los defectos aislados de TSH la clínica será florida. La frecuencia estimada de un HC central es de aproximadamente 1 en 16000 a 22:000 recién nacidos.⁶⁶

El consenso de HC recomienda, si existieran recursos para ello, la realización de la pesquisa neonatal de HC central añadiendo la determinación de T4 a la de TSH. Sin embargo, el alto costo, la imposibilidad de realizar este tamiz en prematuros aún y la necesidad de un avezado equipo de especialistas para la exclusión de los casos sospechosos, son dificultades que atentan contra su realización universal.^{12,66} Por ello, cuando no hubo un resultado sospechoso en la pesquisa basada en TSH, pero el recién nacido tiene manifestaciones clínicas se debe buscar primero por frecuencia un error en el resultado y luego condiciones que no pudieran ser diagnosticadas sólo con TSH. Ambas situaciones se aclaran con el perfil tiroideo sérico completo (TSH, T4 T3 y T4 libre) y la derivación al especialista.²²

Otros pacientes que pueden presentar HC central son los hijos de madres hipertiroideas no diagnosticadas o con inadecuado control durante el embarazo. Esto puede condicionar en el feto supresión de la TSH, por el paso excesivo de HT transplacentario de la madre al feto.⁶⁷

HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO Y TAMIZ

El hipotiroidismo periférico por deficiente acción de las hormonas en los tejidos es un cuadro raro, por lo general los valores de TSH no están extremadamente elevados, sino discordantes con los niveles de hormonas periféricas.

Esto sucede tanto en la mutación del gen MCT-8, o síndrome de Allan-Herndon-Dudley, como en los defectos de deiodinasas y en la resistencia a las HT propiamente dicha. La clínica del primero es fundamentalmente neurológica, mientras que los otros cuadros presentan mosaicismo clínico de hipo e hipertiroidismo.²² La detección de estos cuadros clínicos por tamiz neonatal son extremadamente raros.

CONCLUSIONES

El tamiz neonatal para HC primario basado en la determinación de TSH en sangre seca en papel de filtro tiene recomendación universal y permite identificar a la mayoría de los recién nacidos afectados, con su implementación millones de niños en el mundo han evitado el retraso mental.

En Latinoamérica existen programas en marcha desde el siglo pasado, pero aún no se ha alcanzado la cobertura de todos los recién nacidos. Se deben extremar los esfuerzos para extender y sostener los programas de detección precoz de esta patología.

Dado que el procedimiento otorga una sospecha de enfermedad, en todos los casos hay que realizar estudios confirmatorios antes de tomar una conducta terapéutica. La interpretación de la confirmación y la decisión de tratar (salvo casos extremos o muy severos) requiere la participación de un endocrinólogo pediátrico. El inicio temprano del tratamiento sustitutivo precoz preserva la función cognitiva del niño.

En todos los pacientes se deben buscar malformaciones y disfunciones asociadas. La presencia de signos clínicos sugestivos de HC a pesar de un resultado normal en el tamiz basado en TSH hace sospechar un falso negativo o un HC central: ambas situaciones requieren consulta inmediata al especialista.

Todos los pacientes detectados con HC requieren un programa para garantizar la adherencia y la eventual resolución de comorbilidades asociadas.

REFERENCIAS

- Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I; Massachusetts Pediatric Endocrine Work Group. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:806–810
- Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis -still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4069-4071
- Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):104-113.
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2959-2967
- Hulse JA. Outcome for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1984;59:23–29
- Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden Psychomotor development in patients detected by clinical signs and symptoms. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:907–912
- Gruñeiro-Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola M, Bergadá C. Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo. *Arch Arg Pediatr*. 1985;87:77-83
- Sánchez C, Mandujano C, Ruiz RML, Calzada-León R. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr*. 2006;73:272-279.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-343
- American Academy on Pediatrics. Section Endocrinology and Committee on Genetics and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics*. 1993;91:1203-1209
- Leger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):363-384
- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419
- Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:175–187
- Borrajó, G. J. C. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(4):466-481
- Vela-Amieva M, Belmont-Martínez I, Ibarra-González I, Fernández- Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:431-439.
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles and strategies. *J Med Screen*. 1999;6(2):77-79
- Persani L, Rurale G, de Filippis T, Galazzi E, Muzza M, Fugazzola L. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:387–396
- Bernal J. Action of thyroid hormone in brain (Review). *J Endocrinol Investigation* 2022;25:268-288
- Alvarado-Ruiz GA, Sánchez-Pérez C, Morales E, et al. Ultrasonographic description of the brain cortex and the cingulate sulcus in newborn and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocr Metab*. 2012;25(1-2):89-96
- Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism Orphanet J Rare Dis. 2019;5:17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
- Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):13-29
- Iorcansky S, Chiesa A. Hipotiroidismo congénito y su pesquisa neonatal: Un paradigma de la prevención. Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica. En Calandra RS, Barontini M. 1ª Edición. CABA. Ely Lilly Interamericana. 2015
- Castanet M, Mallya U, Agostini M, Schoenmakers E, Mitchell C, Demuth S, et al. Maternal isodisomy for chromosome 9 causing homozygosity for a novel FOXE1 mutation in syndromic congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):4031-4036
- Carré A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(12):2266–2276
- Alcántara-Ortigoza MA, González-Del Ángel A, Martínez-Cruz V, et al. Molecular analysis of the PAX8 gene in a sample of Mexican patients with primary congenital hypothyroidism: identification of the recurrent p.Arg31His mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):148-150

26. Separata Montpellier Hipotiroidismo congénito Chiesa A. Papendieck P. Vieites A. Braslavsky D. 2019 vol. 27nº2 ISSN 1515-3878
27. Anuj Jain, Sujah Pathak. Rare developmental abnormalities of thyroid gland, especially multiple ectopia: A review and our experience. *Indian J Nucl Med.* 2010;(25(4)):143-146
28. Wildi-Runge S, Stoppa-Vaucher S, Lambert R, Turpin S, Van Vliet G, Deladoey J. A high prevalence of dual thyroid ectopy in congenital hypothyroidism: evidence for insufficient signaling gradients during embryonic thyroid migration or for the polyclonal nature of the thyroid gland? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:978-981
29. Persani L et al. Genetics and management of congenital hypothyroidism. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32 (4):387-396
30. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder J. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321:13-16.
31. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):421-428
32. Nettore IC, Fenzi G MP. Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply. Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, Ed SourceEndotext [Internet] South Dartmouth MDText.com, Inc; 2000- 2014
33. Weber G, Rabbiosi S, Zamproni I. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(4):261-266
34. Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras M, Balbi V, Chiesa A, et al. Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2018;473:1-16
35. Iglesias A, García-Nimo L, Cocho de Juan JA, Moreno J. Towards the pre-clinical diagnosis of hypothyroidism caused by iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) defects. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(2):151-159
36. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno ML, Gruñeiro Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010) *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):185-92. doi: 10.1159/000354409..
37. MA Levine, T S Jap, W Hung. Infantile hypothyroidism in two sibs: An unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia. *J Pediatr.* 1985;107(6):919-922
38. Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. *Early Hum Dev.* 2012;88(1):61-64
39. Claret C, Goday A, Benaiges D, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatric Research.* 2013;73:674-678
40. Calzada-León R, Ruiz RML, Altamirano BN. Hipotiroidismo congénito. En: Misunas AL, ed. *Temas de actualización en endocrinología pediátrica.* Buenos Aires: Hormonal. 1999. p. 13-33.
41. Calzada-León R, Ruiz Reyes ML, Altamirano BN. Bocios. Hipotiroidismo Congénito. En: Dorantes LM, ed. *La glándula tiroidea y sus alteraciones en la infancia y la adolescencia.* PAC-3 de Pediatría. México: Intersistemas. 2004. p. 235-246
42. l'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res.* 1987;28:42-49
43. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JJ. Neonatal thyroid function after PTU treatment for maternal Graves disease. *N Engl J Med.* 1981;304:525-528
44. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L , Abrams CA, Cowger ML et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1147-1151
45. Descripción de Dos Casos Clínicos de Hipotiroidismo Congénito Transitorio por Defectos Bialélicos del Gen DUOX2. R Enacán. M E Masnata. F Belforte. P Papendieck B. MC Olcese. B. S Siffo. L Gruñeiro-Papendieck. H Targovnik. C M Rivolta. A Chiesa. *Arch Argent Pediatr.* 2017 Jun 1;115(3):e162-e165. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e162>.
46. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child*
47. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A et al. Study Group for Congenital Hypothyroidism. 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
48. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediatr Acta.* 1985;40(4):305-316
49. Vela M, Aguirre BE, Zamudio AM, Gamboa S. Técnica de la toma de sangre de cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex.* 2000;21:252-256.
50. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L. Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex.* 2012;33(6):273-278.
51. Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Santilli A, Prieto L.J Efficacy of congenital hypothyroidism neonatal screening in preterms less than 32 weeks of gestational age: more evidence. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Apr;18(4):373-7. doi: 10.1515/jpem.2005.18.4.373. PMID: 15844471
52. Castilla Peón MF. Congenital hypothyroidism. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72:140-148.
53. Holtkamp U, Klein J, Sander J, et al. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. *Clinical Chemistry.* 2008;54(3):602-605
54. Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening



- programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol.* 2009;26(5):383-385
55. Altamirano BN, Robles VC, Calzada-León R. Función tiroidea en la etapa prenatal y neonatal. En: Gómez VE, Franco CJJ, Pérez HU, Vite RG, eds. *Enfermedades del tiroides*. México: PAC; 2006. p. 193-206.
 56. Contribución de la determinación de tiroglobulina sérica (TG) al diagnóstico del Hipotiroidismo Congénito detectado por pesquisa neonatal. P.Papendieck, A.Chiesa, G.Ballerini, G.Ropelato, L.Gruñeiro-Papendieck. *Rev Htal de Niños de Buenos Aires.* (2005)47;215:295-299
 57. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrique D, Leger FA, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res.* 2008;70(1):1-13
 58. Feng Sun et al. The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidates' genes. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):623-633
 59. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):418-424
 60. Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2013; 162:1264–1269
 61. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS: Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 610–617
 62. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543–2565
 63. Rovet, J. F. Congenital Hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychology.* 2002;8(3):150-162
 64. Pardo Campos ML, Musso M, Keselman A, et al. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(1):12-7
 65. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:297–300
 66. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, Jullien N, Savenau A, Reynaud R, Brue T, Bergadá I Chiesa A. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(3-4):274-280. doi: 10.1159/000480293.
 67. Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, et al. Central hypothyroidism in infants who were born to mothers with thyrotoxicosis before 32 weeks' gestation: 3 cases. *Pediatrics.* 2005;115(5):e623-625