

Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito

Guía de Práctica Clínica (GPC)

2015



Ministerio
de **Salud Pública**



CDU: 616+614(866)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador,
Hipotiroidismo congénito. Guía de Práctica Clínica.
Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP, 2015
--- 56 pp. tabs. gra. 18x25 cm

ISBN-978-9942-07-952-7

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1. Salud pública | 7. Terapéutica y farmacología |
| 2. Hipotiroidismo congénito | 8. Genética |
| 3. Guía de práctica clínica | 9. Endocrinología |
| 4. Ecuador | 10. Tiroides |
| 5. Protocolo médico. | 11. Deficiencia de yodo |
| 6. Procedimientos | 12. Tamizaje neonatal |

Ministerio de Salud Pública
Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud
Dirección Nacional de Normatización
Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono (593 2) 381 4400
www.salud.msp.gob.ec

Edición general: Dirección Nacional de Normatización – MSP

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido desarrollada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normatización y el Programa Nacional de Genética (PRONAGE) del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen evidencias y recomendaciones científicas, para apoyar a médicos en la toma de decisiones acerca del diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse, además, en el buen juicio clínico de quien las emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de interés y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar, para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de medicamentos nuevos o de uso infrecuente.

Publicado en 2015

ISBN: 978-9942-07-952-7



Los contenidos son publicados bajo Licencia de Creative Commons de “**Attribution-No Comercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador**”, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC). Guía de Práctica Clínica (GPC). 1.ª Edición. Quito: Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización; 2014. Disponible en: <http://salud.msp.gob.ec>

Impreso por: El Telégrafo EP

Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador

No.

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que,** la Constitución de la República del Ecuador manda: "Art. 32. La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.";
- Que,** la Constitución de la República del Ecuador, en el artículo 361, prescribe: "El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.";
- Que,** la Ley Orgánica de Salud dispone: "Art. 4.- La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.";
- Que;** el artículo 6 de la citada Ley Orgánica de Salud prescribe que es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública, entre otras, "(...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud. (...)";
- Que,** el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00004520 de 13 de noviembre de 2013, establece como misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;
- Que,** es necesario disponer de un instrumento normativo que reúna evidencias y recomendaciones científicas para asistir a médicos y pacientes en la toma de decisiones acerca de la prevención, diagnóstico y tratamiento de condición del hipotiroidismo congénito del recién nacido; y,
- Que,** mediante memorando Nro. MSP-DNN-2014-1236-M de 9 de octubre de 2014, la Directora Nacional de Normatización solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONFERIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DE RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDA:

Art. 1.- Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada “**Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito**”, adaptada por la Dirección Nacional de Normatización.

Art. 2.- Disponer que la Guía de Práctica Clínica denominada “**Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito**”, sea aplicada a nivel nacional, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatorio para los establecimientos que conforman el Sistema Nacional de Salud (Red Pública Integral de Salud y Red Complementaria).

Art. 3.- Publicar la citada Guía de Práctica Clínica en la página web del Ministerio de Salud Pública.

Art. 4.- De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Dirección Nacional de Hospitales, Dirección Nacional de Centros Especializados y a la Dirección Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO a,

20 NOV. 2014

Carina Vance Malla
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA



	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Aprobado	Dr. David Acurio	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	
	Dra. Verónica Espinosa	Subsecretaría Nacional de Gobernanza de la Salud	Subsecretaria	
	Dra. Patricia Granja	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretaria	
	Dr. Julio López	Director Nacional de Articulación de la Red Pública y Complementaria de Salud	Director	
	Dra. Sonia Brazales	Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos	Directora	
	Dr. Andrés Aguirre	Dirección Nacional de Centros Especializados	Director	
	Dr. Andrés Corral	Director Nacional de Hospitales	Director	
Solicitado y aprobado	Dra. Gabriela Aguinaga	Dirección Nacional de Normatización	Directora	
Revisado	Dra. Elisa Jaramillo	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora General	
Revisado	Abg. Isabel Ledesma	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Directora	
Revisado	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Analista	
Revisión y validación de la guía	Dra. Ximena Raza	Dirección Nacional de Normatización	Técnica	



Autoridades MSP

Mag. Carina Vance, Ministra de Salud Pública
Dr. David Acurio, Viceministro de Gobernanza y Vigilancia de la Salud
Dra. Verónica Espinosa, Subsecretaria Nacional de Gobernanza de la Salud Pública
Dra. Patricia Granja, Subsecretaria Nacional de Provisión de Servicios de Salud
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización MSP

Edición general

Dirección Nacional de Normatización

Equipo de redacción y autores

Dr. Francisco Fierro, médico endocrinólogo. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Universidad Central del Ecuador y Universidad San Francisco de Quito.
Dr. Víctor Pacheco, médico endocrinólogo, Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica del Ecuador y Universidad Central del Ecuador.
Dr. Fabricio González, médico genetista, Investigador Senior Programa Prometeo SENESCYT.
Dra. Gabriela Aguinaga, Máster en Salud Pública, Ministerio de Salud Pública.

Equipo de revisión y validación

Dra. Vicenta Cevallos, médica endocrinóloga, Guayaquil
Dr. Albert Chávez, médico pediatra, Distrito 17567, Ministerio de Salud Pública
Dr. Rodrigo Rovayo, médico endocrinólogo, Hospital Militar, Quito
Dr. Édgar Quito, analista Dirección Nacional de Hospitales, MSP
Dr. Santiago Echeverría, responsable, Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal
Dra. Romina Cervantes, analista, Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, MSP
Dr. Marcelo Román, médico neuropediatra, Hospital Metropolitano, Quito
Dra. Fanny Fernández, analista, Gestión Interna de Promoción de la Nutrición, Seguridad y Soberanía Alimentaria, MSP
Dra. María Gabriela Cantuña, analista, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP
Dr. Alfredo Naranjo, médico pediatra neonatólogo, Hospital Metropolitano, Quito
Dr. Alonso Herrera, médico pediatra, Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora, Quito
Dra. Martha Gordón, analista, Dirección Nacional de Normatización, MSP
Dra. Ximena Raza, analista, Dirección Nacional de Normatización, MSP
Dra. Paula Cisneros, Directora Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, MSP
Dr. Andrés Corral, Director Nacional de Hospitales, MSP
Dra. Alicia Rodríguez, Directora Nacional de Centros Especializados, MSP

Dra. Sonia Brazales, Directora Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP
Lcda. Johana Jarrin, Gerente Institucional de Innovación de la Seguridad y Soberanía Alimentaria, MSP
Lic. Ximena Pinto, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP
Bqf. Silvia Álvarez, Dirección Nacional de Medicamentos y Dispositivos Médicos, MSP

Contenidos

Descripción general de la guía	8
Clasificación CIE-10	9
Preguntas que responde esta guía	9
Introducción	11
Justificación	12
Propósito	13
Objetivos específicos	13
Evidencias y grados de recomendación	13
Resumen de las recomendaciones	14
Recomendaciones y evidencias	20
La importancia y la eficacia de un programa nacional de tamizaje del HC	20
Objetivo, metodología y notificación de los resultados del tamizaje del HC	21
Diagnóstico definitivo de HC e inicio del tratamiento	23
Valoración de la severidad del HC	26
Estudios para determinar la causa del HC	27
Exploración de malformaciones congénitas en niños con HC	29
Tratamiento farmacológico del HC	30
Inicio del tratamiento	30
Forma de administración de la levotiroxina	30
Objetivos del tratamiento	30
Seguimiento y monitorización del niño con HC	33
Complicaciones y secuelas del HC	35
Criterios de referencia	36
Reevaluación de la función tiroidea para distinguir entre el HC permanente y el transitorio	37
Aspectos genéticos y moleculares del HC	38
Prevención del HC	39
Abreviaturas	41
Referencias	42
Anexos	51

Descripción general de la guía

Título de esta guía	Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC)
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador Dirección Nacional de Normatización, MSP Programa Nacional de Genética (PRONAGE)
Código CIE-10	E00 Hipotiroidismo congénito neonatal E03.0 Hipotiroidismo congénito con bocio difuso E03.1 Hipotiroidismo congénito sin bocio
Categoría de la GPC	Captación y tratamiento de pacientes en primer, segundo y tercer nivel de atención
Profesionales a quienes va dirigida	Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de enfermedades congénitas: médicos generales, especialistas en medicina familiar, pediatras, médicos internistas, genetistas y endocrinólogos, así como enfermeras y otros profesionales de salud.
Otros usuarios potenciales	Médicos generales, especialistas en medicina familiar, genética, endocrinólogos, pediatras, médicos internistas y enfermeras. Personal de salud en formación. Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento la gerencia y la dirección de establecimientos de atención materno-infantil.
Población blanco	Recién nacidos
Intervenciones y acciones consideradas	Tamizaje, confirmación del diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevención del HC
Metodología	Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE, a partir de las siguientes GPC: <ul style="list-style-type: none"> • Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. <i>European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism</i>. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2014; 99: 363-84. • Zanini LM, Teruko E, Nogueira CR, Silva GM, Ribeiro PK, Leal M, et al. <i>Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism</i>. <i>Arq Bras Endocrinol Metab</i>. 2013; 57 (3): 184-92. • Instituto Mexicano de Seguridad Social. <i>Tratamiento del hipotiroidismo congénito neonatal</i>. <i>Guías de Práctica Clínica</i>. México, Gobierno Federal; 2012. • Rastogi MV, LaFranchi SH. <i>Congenital hypothyroidism</i>. <i>Orphanet J Rare Dis</i>. 2010; 5: 17. • Grupo de trabajo. <i>Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito</i>. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC.2008/01.

Metodología	Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión de la guía por expertos en Endocrinología para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso.
Validación	Validación del protocolo de búsqueda y GPC para adaptarse Método de validación GPC: revisión por pares (peer-review) Validación interna: Dirección Nacional de Normatización y PRONAGE
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo declararon la ausencia de conflicto de interés en relación a la información, objetivos, propósitos y tratamiento de esta patología.
Actualización	A partir de la fecha de edición, cada tres años o según el avance científico en el tema.

Clasificación CIE-10

- E00 Hipotiroidismo congénito neonatal
- E03.0 Hipotiroidismo congénito con bocio difuso
- E03.1 Hipotiroidismo congénito sin bocio

Preguntas que responde esta guía

Acerca del HC

- ¿Qué es el HC y cuál es su prevalencia?
- ¿Por qué es importante esta enfermedad?
- ¿Cuáles son las causas más frecuentes de HC?

Importancia de un Programa Nacional para Detectar el HC

- ¿Por qué fue necesario implementar programas nacionales de tamizaje del HC?
- ¿Cuál es el principal objetivo de un programa nacional de tamizaje del HC?
- ¿Por qué la prevalencia de HC depende del buen funcionamiento del Programa Nacional del Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo?

Objetivos y metodología del Programa de Tamizaje del HC

- ¿Qué forma de HC interesa detectar principalmente?
- ¿Cuál es la prueba más sensible para la detección del HC primario?
- ¿Cuál es el momento más oportuno para tomar la muestra de tamizaje?
- ¿En qué casos un recién nacido con HC puede no ser detectado por el tamizaje de HC?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños con HC?
- ¿Qué valor de TSH en sangre de gota seca de talón en papel filtro se considera positivo para HC?
- ¿Qué acciones se deben tomar en un caso con una prueba de tamizaje positiva?

Diagnóstico definitivo e investigación de la causa del HC

- ¿Cómo se confirma el diagnóstico de HC?
- ¿Qué es el HC transitorio y qué medidas se toman para su detección?
- ¿Cómo puede valorarse la severidad del HC y qué importancia tiene conocer esto en el manejo del HC?
- ¿Qué estudios pueden hacerse para conocer la causa del HC?

Tratamiento farmacológico del HC

- ¿Cuál es el medicamento, la dosis, la forma de administración y las metas del tratamiento del HC?
- ¿Cómo iniciar el tratamiento del HC?

¿Cómo debe llevarse a cabo el seguimiento y monitorización de los niños con HC?

- ¿Cuáles son las complicaciones y secuelas del HC?
- ¿Cuáles son los criterios para referir a un niño con HC?
- ¿A quiénes, cómo y en qué momento debe hacerse una reevaluación de la función tiroidea en niños con diagnóstico de HC?

Aspectos Genéticos del HC

- ¿Cuál es el riesgo de recurrencia en una familia con un caso de HC?
- ¿Cuándo debería recibir consejo genético la familia de un caso con HC?

Prevención del HC

- ¿Qué medidas deben tomarse antes y durante el embarazo para prevenir el HC?

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como una deficiencia de hormonas tiroideas presente al nacimiento. A nivel global, la prevalencia de HC es de 1 de cada 3.000 a 1 cada 4.000 recién nacidos.¹ Existen diferencias regionales y étnicas en la prevalencia de HC; es más frecuente en mujeres (2:1) y en niños con síndrome de Down.² En áreas geográficas con deficiencia de yodo, la frecuencia de HC es mucho mayor.

La importancia clínica del HC radica en ser una de las causas prevenibles de retardo mental más frecuente.

El HC puede ser primario, cuando se debe a un problema en la glándula tiroides; o secundario o central, cuando hay una deficiencia de TSH por un problema pituitario o hipotalámico. La mayoría de casos de HC es primario. Puede ser permanente, en cuyo caso el niño requiere tratamiento para toda la vida; o transitorio, cuando la deficiencia es temporal, descubierta al nacimiento, pero que eventualmente se corrige, lo que puede suceder en los primeros meses o años de vida.

En el HC primario, cerca del 80% de casos se debe a una alteración en el desarrollo embriológico de la glándula tiroides (disgenesia) y 20% a problemas en la biosíntesis de hormonas tiroideas (dishormoneogénesis).

El HC central es infrecuente, con una prevalencia reportada que varía entre 1 por cada 20.000 a 50.000 recién nacidos.³ La disgenesia tiroidea es usualmente un desorden esporádico.⁴ Los errores en la síntesis de hormonas tiroideas (dismorfogénesis) tienen un carácter hereditario de tipo autosómico recesivo y la forma más frecuente resulta de un defecto en la actividad de la peroxidasa tiroidea.⁵ Causas infrecuentes de HC incluyen mutaciones en el transportador celular de hormonas tiroideas (transportador monocarboxilasa 8 – MCT8), resistencia a las hormonas tiroideas (usualmente por una mutación de la forma beta del receptor nuclear de hormonas tiroideas) o resistencia a TSH.

Los niños con HC nacen con poca o ninguna evidencia clínica de deficiencia de hormonas tiroideas y el diagnóstico clínico antes de las seis semanas es difícil.⁶ Esto probablemente se debe al paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas que protegen al feto hipotiroideo.⁷

El desarrollo neurocognitivo alcanzado por los niños con HC depende de forma importante de la edad a la que se inicia el tratamiento con hormona tiroidea. Antes de que existieran programas de tamizaje, cuando el diagnóstico se hacía con la aparición de manifestaciones clínicas, se observó que el coeficiente intelectual (CI) alcanzado tenía relación con la edad al momento del diagnóstico. Un estudio publicado en 1972 encontró que, si el tratamiento con hormona tiroidea había comenzado entre el nacimiento y el tercer mes de vida, el CI promedio

era de 89 (rango 64-107); si había comenzado entre los tres y seis meses de vida, el CI promedio era de 71 (rango 35-96) y si comenzaba después del sexto mes, el CI promedio era de 54 (rango 25-80).⁸ Un análisis reciente de varios estudios encontró que, comparado con niños que comenzaron el tratamiento más de un mes después del nacimiento, aquellos que lo hicieron antes tuvieron en promedio un CI mayor en 15,7 puntos.⁹

La dificultad para su detección clínica sumada a la importancia de un tratamiento temprano para la prevención del retraso mental hizo necesario implementar programas de tamizaje neonatal. Los primeros estudios de tamizaje del HC se llevaron adelante en Canadá y Estados Unidos de Norteamérica a mediados de la década de 1970. En la actualidad, el tamizaje neonatal es obligatorio en Europa Occidental, Norteamérica, Japón, Australia y partes de Europa Oriental, Asia, América del Sur y América Central.¹⁰⁻¹³ En el Ecuador, el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal comenzó a operar en el año 2012.¹⁴

El principal objetivo del tamizaje neonatal es la erradicación del retardo mental debido a esta enfermedad. El ahorro de los costos del cuidado de niños en los que se previene el daño neurológico como resultado del tamizaje del HC es muy superior a los costos del tamizaje y del diagnóstico.¹⁵ Estos programas han sido exitosos para detectar y tratar de forma temprana la enfermedad y han demostrado que, en la mayoría de niños con HC, se puede alcanzar un desarrollo neurocognitivo normal.

Justificación

La intervención temprana, así como el manejo integral e interdisciplinario sistematizado del HC, permitirá su diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esta GPC incluye un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática y con sustento en el mayor nivel de evidencia científica disponible, cuyo propósito es optimizar y estandarizar el manejo, mejorar el uso de recursos, y los mecanismos de referencia y contrarreferencia de los pacientes con HC, con la intención de estandarizar las acciones nacionales con relación a:

1. Tamizaje del HC y detección de casos sospechosos de HC
2. Transmisión de resultados y confirmación diagnóstica del HC
3. Tratamiento farmacológico del HC y establecimiento de objetivos terapéuticos
4. Seguimiento del paciente con HC hasta la edad adulta
5. Manejo integral de los pacientes
6. Evaluación de la permanencia del HC a los tres años de edad
7. Atención de la mujer antes y durante el embarazo para prevenir el HC

Estas acciones favorecerán la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, y contribuirán al bienestar de las personas y de las comunidades, lo que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

Propósito

Prevenir, diagnosticar y tratar oportunamente el HC en recién nacidos y dar seguimiento al manejo integral de los pacientes, a fin de eliminar el retraso mental debido a esta enfermedad y evitar las complicaciones del hipotiroidismo mal tratado durante la infancia y adolescencia.

Objetivos específicos

1. Establecer las acciones y los procedimientos de prevención efectivos y eficientes del HC en el primer nivel de atención.
2. Capacitar al personal de salud acerca del HC, así como de los procedimientos para la obtención de muestras para tamizaje neonatal.
3. Registrar y llevar a cabo la vigilancia epidemiológica, con la finalidad de detectar todos los casos positivos de HC y determinar la prevalencia de los mismos en la población ecuatoriana.
4. Establecer las pautas de tratamiento específico.
5. Definir los parámetros de referencia y contrarreferencia de pacientes con tamizaje positivo.
6. Dar seguimiento periódico a todos los recién nacidos con diagnóstico confirmado de HC y verificar el apego al tratamiento establecido.

Evidencias y grados de recomendación

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las GPC internacionales seleccionadas y de revisiones sobre el tema realizadas por sociedades científicas o expertos reconocidos en el mundo académico.

Los autores consultaron el documento *Guías de consenso sobre tamizaje, diagnóstico y manejo del hipotiroidismo congénito*, elaborado por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y publicado a comienzos del año 2014.¹⁶ Esta guía ha tomado en cuenta la literatura más actualizada existente sobre este tema y formula recomendaciones, respaldadas por evidencias que permitan un manejo actualizado del hipotiroidismo congénito. En la elaboración de esta guía participaron expertos de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Europa, Norteamérica, Asia-Pacífico, Japón, Latinoamericana, Australasia y de la India. El presente documento, *Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito*, recoge en buena medida la estructura y las recomendaciones de la GPC europea.

Las recomendaciones se basan en la mejor evidencia científica publicada y en la opinión de expertos. Cada recomendación tiene una valoración de su fortaleza y una indicación de la calidad de la evidencia que la respalda, según una versión modificada del sistema GRADE.¹⁷

El presente documento respeta la gradación de las recomendaciones y el nivel de las evidencias asignadas en la fuente original consultada. La fortaleza de la recomendación es valorada como: 1: recomendación importante (aplicable a la mayoría de pacientes en casi todas las circunstancias y que, en general, será beneficiosa para el paciente) y 2: recomendación débil (opinión de consenso; puede considerarse; debe tomarse en cuenta las circunstancias o los valores del paciente o la relación riesgo/beneficio para determinar la mejor acción). La calidad de la evidencia es juzgada como sigue: ⊕⊕⊕, alta calidad (estudios de cohorte prospectivos, estudios randomizados y controlados con bajo riesgo de sesgos); ⊕⊕, calidad moderada (estudios observacionales o ensayos con defectos metodológicos, evidencia inconsistente o indirecta); ⊕: baja calidad (series de casos, observaciones clínicas no sistemáticas).¹⁶

Resumen de las recomendaciones

La importancia y la eficacia de un programa nacional de tamizaje del HC

Recomendaciones

1. La detección y el tratamiento tempranos del HC tan solo son posibles a través de un programa nacional de tamizaje neonatal y es la única forma de prevenir la morbilidad y las alteraciones del desarrollo neurológico que ocasiona esta enfermedad (1/⊕⊕⊕).
2. El programa ecuatoriano de tamizaje del HC debe contar con todo el apoyo del Estado, para asegurar su cobertura, sostenibilidad y perfeccionamiento a fin de que pueda alcanzar la meta de erradicar del país la deficiencia mental debida a esta enfermedad (1/⊕⊕⊕).
3. Todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud que tengan responsabilidad en el manejo del recién nacido deben conocer y observar el cumplimiento de las recomendaciones incluidas en esta Guía de Práctica Clínica (1/⊕⊕⊕).
4. La prevalencia de HC en una comunidad es un indicador sensible del estado nutricional de yodo materno y neonatal. La mejor forma de prevenir el HC es asegurando un consumo adecuado de yodo a nivel poblacional (1/⊕⊕⊕).

Objetivo, metodología y notificación de los resultados del tamizaje del HC

Recomendaciones

1. El objetivo del tamizaje neonatal debe ser la detección del HC primario (1/⊕⊕⊕).
2. La prueba más sensible para la detección del HC primario es la concentración de TSH (1/⊕⊕⊕).
3. El momento más oportuno para tomar la muestra es entre el segundo y quinto día de edad (2/⊕⊕).
4. El programa puede establecer una estrategia (p.ej. otra prueba de tamizaje) para la

detección de los casos de HC con niveles normales de TSH a tiempo del tamizaje (falsos negativos). Este es el caso de niños nacidos con una edad gestacional menor a 37 semanas o con bajo peso para la edad gestacional (2/⊕⊕).

5. Se recomienda medir TSH y T4 total o T4 libre (T4L) en sangre venosa en todo neonato con síntomas o signos sugestivos de HC, aun si la prueba de tamizaje fue normal (1/⊕⊕).
6. La detección de un nivel de TSH elevado en la prueba de tamizaje debe ser comunicado inmediatamente, de forma personal, por teléfono o correo electrónico, a un familiar cercano y/o al médico o personal paramédico que conoce al niño (2/⊕).

Diagnóstico definitivo del HC e inicio del tratamiento

Confirmación del diagnóstico de HC e inicio del tratamiento en un recién nacido con TSH de tamizaje elevado

Recomendaciones

1. Se recomienda tomar una muestra de sangre venosa para medir TSH y T4L o T4 en todo recién nacido que en la prueba de tamizaje tenga un nivel de TSH > 20 mU/L de sangre (40 mU/L, suero), a fin de confirmar el diagnóstico (1/⊕⊕⊕).
2. Se recomienda iniciar el tratamiento con levotiroxina de forma inmediata, sin esperar los resultados de la prueba confirmatoria en el recién nacido que, en la prueba de tamizaje, tenga un valor de TSH > 40 mU/L (1/⊕⊕).
3. Se confirma el diagnóstico de HC cuando la concentración sérica de TSH es > 10 mU/L y la de T4 o T4L inferior al nivel normal para la edad. Estos casos deben ser tratados inmediatamente (1/⊕⊕⊕).
4. Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en los recién nacidos que, en la prueba confirmatoria, tengan niveles séricos de TSH > 10 mU/L y normales de T4 o T4L (2/⊕⊕).
5. Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en los recién nacidos sanos y a término que, en la prueba confirmatoria, tengan niveles séricos de T4T o T4L por debajo de lo normal para la edad, aunque el nivel de TSH sea normal (1/⊕⊕⊕).

Valoración de la severidad del HC

Recomendaciones

1. La severidad del HC puede valorarse clínicamente (síntomas y signos presentes al diagnóstico), biológicamente (severo, moderado o leve sobre la base de los niveles séricos de T4L de < 0,40, 0,40 a <0,80 y >0,8 a 1,10 ng/dL, respectivamente); retraso de la maduración ósea (radiografía de la rodilla) y basándose en la etiología (2/⊕⊕⊕).
2. Los casos con HC severo deben recibir tratamiento con levotiroxina lo antes posible y con una dosis en el límite alto de lo recomendado (ej. 15 µg/kg/día) (1/⊕⊕).

Estudios para determinar la causa del HC

Recomendaciones

1. La realización de estudios complementarios para conocer la causa del HC es opcional. En el Ecuador, están disponibles la gammagrafía con ^{99m}Tc , que puede realizarse hasta después de siete días de tratamiento, y la ecografía tiroidea. También puede ser útil medir la tiroglobulina en suero (2/⊕⊕).
2. La realización de los estudios para conocer la causa del HC nunca debería demorar el inicio del tratamiento (1/⊕⊕).

Exploración de malformaciones congénitas en niños con HC

Recomendación

1. Se recomienda realizar un examen físico detallado en los recién nacidos con HC a fin de detectar malformaciones congénitas, especialmente cardíacas. En los niños mayores, para identificar síndromes dismórficos o alteraciones del desarrollo neurológico (1/⊕⊕⊕).

Tratamiento farmacológico del HC

Recomendaciones

Inicio del tratamiento

1. El tratamiento del HC debe iniciarse con LT4 tan pronto como sea posible e idealmente antes de las dos semanas de vida (1/⊕⊕).
2. Salvo para los casos de HC transitorio, el tratamiento con LT4 debe mantenerse durante toda la vida (1/⊕⊕⊕).
3. La dosis inicial recomendada de LT4 en los neonatos a término diagnosticados de HC es de 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (1/⊕⊕).

Forma de administración de la levotiroxina

1. Se recomienda la administración de LT4 en la presentación de tabletas, molidas o trituradas, en la dosis calculada, en la mañana: de ser necesario disuelta en cantidades mínimas de agua o leche materna, en una pequeña cuchara para colocar en forma directa en la boca del niño y procurando que todos los residuos queden adheridos a las mucosas. Las dosis de LT4 no deben diluirse en el biberón (1/⊕⊕).
2. Se recomienda la administración de LT4 en dosis única diaria, preferentemente, 30 minutos antes de una de las tomas de alimentos (1/⊕⊕⊕).

3. Se debe evitar proporcionar compuestos que contengan soya, calcio, hierro o productos maternizados con alto contenido de fibra, al tiempo de la administración de LT4, ya que interfieren con su absorción (1/⊕⊕⊕).

Objetivos del tratamiento

1. Las metas que alcanzar a las dos semanas de iniciada la administración de LT4 deben ser valores séricos normales o discretamente elevados de T4T o T4L (T4T entre 10 y 18 µg/dL o T4L entre 1,4 y 2,5 ng/dL) y, en un mes, de TSH normales (entre 0,5 y 2 mUI/mL) (1/⊕⊕).
2. Los niveles de T4T recomendados como metas en los primeros tres años de vida son de 10 a 16 µg/dL, los de T4L entre 1,6 y 2,3 ng/dL y los de TSH entre 0,5 y 2 mUI/mL (1/⊕⊕).
3. Se recomienda que los recién nacidos prematuros hasta las 37 semanas, con alteraciones en los niveles de TSH, T4T o T4L, sean referidos a un especialista endocrinólogo para su evaluación y tratamiento (1/⊕⊕).

Seguimiento y monitorización del niño con HC

Recomendaciones

1. Se recomienda la evaluación continua y periódica del desarrollo físico, psiconeuromotor y de rendimiento preescolar y escolar en los niños bajo tratamiento por HC, además de las determinaciones de niveles séricos de TSH y T4L o T4T (1/⊕⊕⊕).
2. El control clínico del tratamiento del HC debe ser especialmente cuidadoso en los casos con posible retardo de desarrollo o dificultad de aprendizaje, en los niños con HC severo, con mal control endocrinológico o que pertenezcan a familias de condición socioeconómica vulnerable (1/⊕⊕⊕).
3. El seguimiento y control del tratamiento con LT4 y la adecuación de su dosis debe basarse en la medida periódica de las concentraciones séricas de TSH y T4T o T4L (1/⊕⊕).
4. Se recomienda que, dos semanas después de iniciado el tratamiento con LT4, se haga la primera determinación de TSH y T4T o T4L. Esta frecuencia de determinaciones (cada dos semanas) debe mantenerse hasta que los niveles de TSH estén entre 0,5 y 2,0 mUI/mL (1/⊕).
5. Una vez alcanzada la meta propuesta de TSH, las pruebas de TSH y T4L o T4 deben realizarse periódicamente, a intervalos que dependen de la edad del niño (1/⊕).
6. Se deben realizar nuevas determinaciones en un lapso de cuatro semanas si se encuentran valores fuera de las metas de T4T, T4L o TSH; se sospecha falta de adherencia a la administración del medicamento, cambio de la dosis de LT4 administrada o sustitución de una formulación de LT4 por otra (1/⊕⊕).

7. Se recomiendan evaluaciones psicopedagógicas al inicio de la vida escolar y en forma secuencial; los profesores y médicos deben ser los primeros en detectar problemas de atención y trastornos de aprendizaje (1/⊕⊕⊕).
8. A los niños con HC, se les debe evaluar su capacidad auditiva entre el segundo y tercer mes de vida; también se debe realizar evaluación cuando se evidencie dificultad en la audición y al momento de ingresar a la educación escolar, por un especialista (2/⊕⊕).

Complicaciones y secuelas del HC

Recomendaciones

1. Se debe promover la adherencia adecuada al tratamiento del HC con LT4, educando a los padres y al paciente con técnicas de información y comunicación adecuadas, con especial atención en la pubertad y adolescencia (1/⊕⊕⊕).

Criterios de referencia

Recomendaciones

1. El niño con HC debe ser referido por lo menos una vez al año, en forma independiente a su tratamiento con LT4, a un especialista en endocrinología. Esta referencia será inmediata en los casos de: HC severo, falta de identificación de la causa del HC, o dificultad en alcanzar y mantener las metas de T4L y TSH (1/⊕⊕⊕).
2. Se recomienda realizar una interconsulta neurológica cuando, en la exploración periódica, se encuentran datos que sugieran un retraso del desarrollo (1/⊕⊕⊕).
3. Se recomienda realizar una interconsulta neurológica a tiempo del diagnóstico de HC y cuando en la exploración periódica se encuentren datos que sugieran un retraso del desarrollo (2/⊕).

Reevaluación de la función tiroidea para distinguir entre el HC permanente y transitorio

Recomendaciones

1. Se recomienda la reevaluación de la función tiroidea a partir de los tres años de edad de los pacientes diagnosticados con HC bajo tratamiento con LT4, en quienes no se estableció la causa del HC; o de neonatos enfermos críticos en quienes se instauró tratamiento; también de niños con anticuerpos antitiroideos positivos, o con tiroides de localización normal; o de niños que no han requerido incremento de dosis de LT4 desde la infancia (1/⊕⊕).
2. Para la reevaluación de la función tiroidea de un niño con diagnóstico previo de HC, debe suspenderse la administración de LT4 por cuatro a seis semanas, después de las cuales se determinarán los niveles de TSH y T4L o T4T y de anticuerpos antitiroideos (1/⊕⊕).

3. Si se confirma el diagnóstico, puede iniciarse una investigación para conocer la causa del HC (2/⊕⊕).
4. No se recomienda la reevaluación de la función tiroidea en los pacientes diagnosticados con HC en quienes se identificó como causa de la disfunción tiroidea disgenesia glandular o procesos disenzimáticos y en aquellos que luego del primer año de vida presentaron niveles de TSH > 10 mU/L, probablemente, debido a una dosis insuficiente (1/⊕⊕⊕).

Aspectos genéticos y moleculares del HC

Recomendaciones

1. La familia de un niño con HC debe ser informada acerca del riesgo de recurrencia de la enfermedad sobre la base de la historia familiar y la causa del HC. Se le debe proporcionar información acerca de las dos formas más frecuentes de HC, disgenesia y dishormogénesis. En ciertos casos puede ser necesario el consejo de un genetista (1/⊕⊕).
2. El estudio genético de casos de HC asociado a otras malformaciones, cuando sea posible, puede proveer de información clínicamente relevante para el médico y la familia. Los casos familiares de HC por disgenesia tiroidea deberían conducir a la búsqueda de mutaciones en el gen del receptor de TSH y de PAX 8 (2/⊕⊕).

Prevención del HC

Recomendaciones para la mujer antes y durante el embarazo

1. El hipotiroidismo materno debe ser evitado. Si la madre fue diagnosticada con hipotiroidismo antes del embarazo, la dosis de hormona tiroidea debe ser calibrada, antes del embarazo o en las primeras semanas del mismo, para mantener un nivel de TSH < 2,5 mU/L. Si es diagnosticada durante el embarazo, debe iniciarse el tratamiento lo más pronto posible. La levotiroxina es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo materno (1/⊕⊕⊕).
2. Las mujeres en edad reproductiva deben consumir en promedio 150 microgramos de yodo al día. Antes del embarazo, durante el mismo y durante la lactación, las mujeres deberían incrementar su consumo a un promedio de 250 microgramos de yodo al día (1/⊕⊕⊕).
3. Se recomienda el empleo de vitaminas prenatales de administración diaria, que contengan entre 150 y 200 microgramos de yodo. Los suplementos de hierro deben tomarse cuatro horas luego de la administración de levotiroxina (2/⊕⊕).
4. Se recomienda el tamizaje de hipotiroidismo en las mujeres embarazadas, al tiempo del primer control obstétrico y antes del embarazo, en aquellas con factores de riesgo para disfunción tiroidea (2/⊕⊕).

Recomendaciones y evidencias

La importancia y la eficacia de un programa nacional de tamizaje del HC

Recomendaciones

1. La detección y tratamiento tempranos del HC tan solo son posibles a través de un programa nacional de tamizaje neonatal y es la única forma de prevenir la morbilidad y las alteraciones del desarrollo neurológico que ocasiona esta enfermedad (1/⊕⊕⊕).
2. El programa ecuatoriano de tamizaje del HC debe contar con todo el apoyo del Estado, para asegurar su cobertura, sostenibilidad y perfeccionamiento a fin de que pueda alcanzar la meta de erradicar del país la deficiencia mental debida a esta enfermedad (1/⊕⊕⊕).
3. Todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud que tengan responsabilidad en el manejo del recién nacido deberían conocer y observar el cumplimiento de las recomendaciones incluidas en esta Guía de Práctica Clínica (1/⊕⊕⊕).
4. La prevalencia de HC en una comunidad es un indicador sensible del estado nutricional de yodo materno y neonatal. La mejor forma de prevenir el HC es asegurando un consumo adecuado de yodo a nivel poblacional (1/⊕⊕⊕).

Evidencias

La mayoría de recién nacidos con HC tienen una apariencia normal. La detección del HC sobre la base de síntomas o signos rara vez se puede hacer antes de las seis semanas.⁶ Antes del establecimiento de programas de tamizaje no era inusual que el diagnóstico se hiciera pasado el tercer mes de vida, incluso en países con un buen sistema de salud pública.¹⁸ En los países con programas en funcionamiento, prácticamente todos los niños con HC son diagnosticados a través del tamizaje neonatal.¹⁹ Los programas de tamizaje neonatal del HC han demostrado ser la forma más efectiva de prevenir el retardo mental debido a esta enfermedad.²⁰

En el mundo, la deficiencia de yodo es la causa más frecuente de HC y su corrección debería reflejarse en una reducción de la prevalencia de esta enfermedad.²¹⁻²³ En la región andina del Ecuador, un estudio piloto de tamizaje del HC realizado a mediados de la década del ochenta del siglo pasado, en comunidades que tenían deficiencia de yodo, encontró una prevalencia de HC varias veces mayor a la reportada en países desarrollados.²⁴

El consumo de sal yodada antes o durante el embarazo normalizará la función tiroidea en la madre y el recién nacido.²⁵ La corrección de la deficiencia de yodo antes o en las primeras semanas del embarazo previene el daño mental irreversible (cretinismo).²⁶

En el Ecuador, la deficiencia de yodo se ha controlado a través de la yodación de la sal y, si bien el consumo promedio nacional y provincial está dentro de lo recomendado, pueden existir

áreas geográficas con deficiencia de este micronutriente.²⁷ Existe también la preocupación de que la importación de sal no yodada compita en el mercado nacional con la sal yodada y que el menoscabo de los programas de control de la yodación de la sal provoque un menor aporte nutricional del microelemento. Deficiencias nutricionales coexistentes en selenio y hierro tienen un impacto adverso sobre el desarrollo neurológico y en la respuesta a la yodación alimentaria.²⁸

Objetivo, metodología y notificación de los resultados del tamizaje del HC

Recomendaciones

1. El objetivo del tamizaje neonatal debe ser la detección del HC primario. Interesa especialmente la detección de los casos con HC severo (1/3).
2. La prueba más sensible para la detección del HC primario es la concentración de TSH. Esta prueba no detectará los casos de HC central (1/⊕⊕⊕).
3. El tamizaje del HC primario se puede realizar con éxito con una muestra de sangre de cordón o de sangre. El momento más oportuno para tomar la muestra es entre el segundo y quinto día de edad. La muestra es depositada en papel filtro, se la deja secar y posteriormente es procesada para medir TSH (1/⊕⊕⊕).
4. El programa de detección del HC puede establecer una estrategia para la detección de los casos de HC con niveles normales de TSH a tiempo del tamizaje. Este es el caso de niños nacidos con una edad gestacional menor a 37 semanas; neonatos con bajo y muy bajo peso al nacer (< 2500 y < 1800 gramos, respectivamente); neonatos enfermos o prematuros admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales; y parto múltiple, especialmente en gemelos del mismo sexo. Debe realizarse un nuevo tamizaje a la segunda y a la sexta semana de edad y cuando cumplan 37 semanas de edad corregida. Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina cuando los niveles de TSH a la sexta semana están elevados. El niño debe ser reevaluado a los tres años para confirmar el diagnóstico. Es importante utilizar valores normativos de TSH apropiados para la edad (2/⊕⊕).
5. Debido a que, por varias razones, algunos recién nacidos con HC no serán detectados por el programa de tamizaje, se recomienda medir TSH y T4 total o T4L en sangre venosa, en todo neonato con síntomas o signos sugestivos de HC, aun si la prueba de tamizaje fuera normal (1/⊕⊕).
6. La detección de un nivel de TSH elevado en la prueba de tamizaje debe ser comunicado inmediatamente, de forma personal, por teléfono o correo electrónico a un familiar cercano y/o al médico o personal paramédico que conoce al niño. El recién nacido debe ser visto inmediatamente para ser valorado clínicamente y tomarle una muestra de sangre venosa para la medición de TSH, T4L o T4 a fin de confirmar el diagnóstico (1/⊕).
7. Los familiares de un paciente con HC confirmado deben ser informados verbalmente y con material informativo impreso, por personal capacitado. La información debe hacer mención a: las posibles causas del HC, el beneficio del diagnóstico y tratamiento tempranos, para prevenir el retardo mental, la forma apropiada de administrar la

levotiroxina y las sustancias que pueden impedir su absorción, la importancia de adherirse al plan de tratamiento, y la importancia de controles periódicos (2/⊕).

Evidencias

En la mayoría de casos el HC es primario, es decir, debido a problemas en la glándula tiroides.¹ El HC central es infrecuente.^{3, 29} El tamizaje neonatal tiene como objetivo detectar los casos de HC de forma temprana, a fin de evitar la incapacidad irreversible que resulta de demorar el inicio del tratamiento.

El eje hipotálamo-pituitario-tiroideo está calibrado para detectar pequeñas variaciones en la concentración sérica de tiroxina libre. Una desviación del nivel normal de T4L por una hipofunción tiroidea da lugar a un aumento en la concentración de TSH.³⁰ Esto no ocurre si la causa del HC está a nivel de la glándula pituitaria o del hipotálamo. La determinación de TSH es la prueba con mayor sensibilidad para la detección del HC primario.^{1, 31, 32} La mayoría de programas en la actualidad emplean esta prueba para la detección del HC.¹⁹

Inmediatamente después del nacimiento, la concentración sérica de TSH se eleva hasta niveles cercanos a los 40 mU/L, para después presentar una caída repentina en las primeras 24 horas, seguida de una disminución más lenta durante la primera semana de edad.¹⁹ Por esta razón, cuando la muestra de sangre para tamizaje es tomada antes de las 48 horas de vida, pueden encontrarse resultados falsos positivos si el nivel de corte para una prueba positiva es de 20 mU/L.³³

El éxito de un programa de tamizaje depende de que la muestra de sangre sea tomada correctamente. La muestra empleada para el tamizaje del recién nacido es sangre del talón depositada en el cartón especial de papel filtro. El papel filtro tiene unos círculos impresos, en donde debe colocarse la gota de sangre. La sangre debe saturar completamente el papel filtro (la muestra de sangre debe verse del otro lado del papel) y se aplicará solo de un lado. Una muestra con cantidad insuficiente de sangre puede arrojar un resultado falso negativo. La colocación de dos gotas en el mismo círculo también causa resultados inválidos.¹

Las muestras de sangre deben secarse a temperatura ambiente evitando el calor excesivo. Las muestras en el papel filtro no deben ser manipuladas o colocadas sobre superficies húmedas o contaminadas con café, leche u otras sustancias. Cualquiera de estas circunstancias puede invalidar la muestra.

La muestra de sangre debe tomarse antes de una transfusión sanguínea.³⁴

Algunos niños con TSH normal en la prueba de tamizaje presentan algunas semanas más tarde niveles de TSH característicos del hipotiroidismo primario. Esta elevación tardía de TSH se ha observado en recién nacidos con bajo y muy bajo peso al nacer y en niños críticamente enfermos o con anomalías cardiovasculares que se encuentran en la unidad de

cuidados intensivos neonatales.³⁵⁻³⁹ Estos niños con HC no serán detectados por el programa de tamizaje. Algunos programas obtienen, de forma rutinaria y otros solo del grupo de mayor riesgo, una segunda muestra entre la segunda y sexta semana de edad. Sin embargo, debido al incremento de los costos y otros factores, estas estrategias no han llegado a generalizarse. Debe iniciarse tratamiento con levotiroxina cuando los niveles de TSH a la sexta semana están elevados y el niño debe ser reevaluado a los tres años para confirmar el diagnóstico, ya que, al parecer, la mayoría no tiene un HC permanente.¹

Algunos recién nacidos con HC no son detectados por el programa de tamizaje.⁴⁰ La mayoría de estos casos se debe a errores en el manejo de la muestra, en la medición de TSH o en la notificación del resultado anormal. Adicionalmente, con la estrategia de tamizaje basada en TSH, los raros casos de HC central así como aquellos que presentan una elevación tardía de TSH tampoco serán detectados. Por esta razón, los médicos, pediatras y personal paramédico deben estar familiarizados con los principales síntomas y signos del HC y solicitar pruebas tiroideas ante cualquier sospecha clínica, aun en casos con una prueba de tamizaje normal. Las manifestaciones más frecuentes son: ictericia prolongada, dificultades para alimentarse, apatía, hernia umbilical, macroglosia, constipación, piel fría, llanto ronco, aspecto hipotiroideo, hipotermia e hipotonía.⁴¹ En la región andina ecuatoriana, la hernia umbilical es frecuente en niños normales y no tiene mucho valor diagnóstico.²⁴

Diagnóstico definitivo de HC e inicio del tratamiento

Confirmación del diagnóstico de HC e inicio del tratamiento en un recién nacido con TSH de tamizaje elevado

Recomendaciones

1. Se recomienda tomar una muestra de sangre venosa para medir TSH y T4L o T4 en todo recién nacido que en la prueba de tamizaje tenga un nivel de TSH > 20 mU/L de sangre (40 mU/L, suero*), a fin de confirmar el diagnóstico (1/⊕⊕⊕).
2. Se recomienda iniciar el tratamiento con levotiroxina sin esperar a los resultados de la prueba confirmatoria, en el recién nacido que en la prueba de tamizaje tenga un nivel de TSH > 40 mU/L (1/⊕⊕).
3. Se confirma el diagnóstico de HC cuando la concentración sérica de TSH es > 10 mU/L y la de T4 o T4L inferior al nivel normal para la edad. Estos casos deben ser tratados inmediatamente (1/⊕⊕).
4. Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en los recién nacidos con niveles séricos de TSH > 10 mU/L y niveles de T4 o T4L normales. En estos casos, el diagnóstico debe ser revisado a los tres años de edad (2/⊕⊕).
5. Se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina en los recién nacidos sanos y a término que, en la prueba confirmatoria, tengan niveles séricos de T4T o T4L por debajo de lo normal para la edad, aunque el nivel de TSH sea normal (1/⊕⊕).

(*) Los valores de TSH por unidad de sangre (ej. gota de sangre de talón en papel filtro) son aproximadamente la mitad de los valores por unidad de suero (ej. sangre venosa). En la presente GPC, las unidades de TSH en la prueba de tamizaje se expresan en mU/L de sangre.

Evidencias

En los primeros días de vida posnatal, ocurren cambios rápidos en los niveles de TSH y T4. Los niveles de ambas hormonas son altos los primeros cuatro días de vida, pero, entre la segunda y cuarta semanas de edad, disminuyen hasta los niveles que se observan normalmente en la infancia.^{19, 42} En las primeras horas que siguen al nacimiento, se observa una elevación de los niveles séricos de TSH que puede llegar hasta 39 mU/L (o 20 mU/L en sangre);¹⁹ posteriormente, los niveles van disminuyendo y, hacia el inicio de la segunda semana de vida, el nivel superior del rango normal cae a alrededor de 10 mU/L.

Se considera generalmente que, en la muestra de sangre seca en papel filtro, tomada los primeros días de vida, un nivel de TSH en sangre mayor a 20 mU/L es anormal.^{1, 12, 43} En los casos en los que el nivel de TSH es mayor a 40 mU/L, se debe iniciar el tratamiento con levotiroxina inmediatamente, antes de recibir los resultados de la prueba confirmatoria, ya que la mayoría de estos casos tendrá HC confirmado.¹⁶

En los casos en los que la concentración de TSH en sangre se encuentra entre 10 y 20 mU/L, algunos programas obtienen otra muestra en papel filtro.^{1, 12, 43, 44} Un 10% de HC confirmados tiene valores de TSH en este rango.¹

Cuando la concentración en sangre de TSH en papel filtro es < 10 mU/L, se considera que el niño no tiene HC primario.

La medición de TSH en gota de sangre seca en papel filtro no es diagnóstica. Toda prueba anormal en el tamizaje debe ser confirmada con un análisis realizado en suero. Usualmente, las pruebas de confirmación se realizan entre la primera y la segunda semanas de vida. A esta edad, el valor de TSH en el límite alto del rango normal es aproximadamente 10 mU/L.⁶

El hallazgo en la prueba confirmatoria de un nivel sérico de TSH elevado (> 10 mU/L) y de T4 o T4L bajo (p. ej. < 0,6 ng/dL) confirma el diagnóstico de HC primario.¹⁹ Estos niños deben ser tratados con levotiroxina. En niños con HC confirmado, el 90% tiene un nivel de TSH mayor a 50 mU/L y el 75% tiene niveles de T4 por debajo de 6,5 µg/dL.³³

El hallazgo de un nivel sérico de TSH elevado y normal de T4 o T4L es consistente con hipotiroidismo primario subclínico. Debido a que el desarrollo normal del sistema nervioso central requiere concentraciones óptimas de hormonas tiroideas, estos niños deben ser tratados con hormona tiroidea.¹⁹

Algunos neonatos con elevación de TSH al tiempo del tamizaje tienen hipotiroidismo transitorio, demostrado porque las concentraciones séricas de TSH y T4 son normales al momento de las pruebas confirmatorias. Sin embargo, en algunos casos, la función tiroidea puede tardar varios meses en normalizarse; estos casos deberán recibir tratamiento; no serán reconocidos al tiempo de la realización de la prueba confirmatoria, sino a los tres años, cuando se recomienda revisar el diagnóstico con la suspensión del tratamiento.¹

Las causas reconocidas de HC transitorio son:

- a. deficiencia de yodo, especialmente en recién nacidos pretérmino; se debe usualmente a que la madre consume una dieta baja en yodo;⁴⁵⁻⁴⁷
- b. exposición fetal a anticuerpos maternos bloqueadores del receptor de TSH (TRBAbs); el efecto puede durar entre 3 y 6 meses luego del nacimiento y disminuye a medida que los niveles de los anticuerpos maternos bajan;^{48,49}
- c. exposición fetal a drogas antitiroideas; su efecto dura pocos días y hasta dos semanas posparto;
- d. exposición materna a fármacos con alto contenido de yodo, como la amiodarona, que, administrada a la madre, puede producir hipotiroidismo transitorio en el recién nacido; este efecto puede durar 4 o 5 meses y puede ocasionar problemas neurológicos en el niño no tratado.⁵⁰ También puede producirse hipotiroidismo transitorio cuando se emplean antisépticos yodados en la madre. La exposición neonatal a grandes cantidades de yodo puede producir HC transitorio; los recién nacidos pretérmino son especialmente sensibles.⁵¹

En algunos niños, la naturaleza transitoria del HC no puede reconocerse clínicamente ni a través de pruebas de laboratorio; el tratamiento con levotiroxina es igual al de un niño con HC permanente. Si en la historia clínica del niño o la madre hay razones para sospechar de un HC transitorio, debe determinarse en el futuro si el hipotiroidismo es permanente y si el niño requiere realmente tratamiento a largo plazo.

Rangos de referencia del nivel sérico de TSH, T4, T4L en los primeros cuatro días de vida y entre la segunda y cuarta semanas se muestran en la Tabla 1.¹⁹

Rango de referencia para pruebas de función tiroidea entre 1-4 días y entre 2-4 semanas.

Edad	T4L (ng/dL)	T4T (ug/dL)	TSH (mU/L)
1-4 días	1,9-5,0	10-22	<39
2-4 semanas	0,77-2,0	7,0-16,0	<10

Modificado de Rastogi MV and LaFranchi S.¹⁹

Valoración de la severidad del HC

Recomendaciones

1. La severidad del HC puede valorarse clínicamente (síntomas y signos presentes al diagnóstico), biológicamente (severo, moderado o leve con base en los niveles séricos de T4L de < 0,40, 0,40 a <0,80 y >0,8 a 1,10 ng/dL, respectivamente); retraso de la maduración ósea (radiografía de la rodilla) y sobre la base de la etiología. Una concentración de tiroglobulina sérica indetectable es muy sugestiva de agenesia tiroidea o un defecto completo en la síntesis de tiroglobulina, causas de un HC severo (2/⊕⊕⊕).
2. Los casos con HC severo deben recibir tratamiento con levotiroxina lo antes posible y con una dosis en el límite alto de lo recomendado (15 µg/kg/día), que equivale aproximadamente a 50 microgramos diarios. Además, deben recibir un seguimiento más estrecho para asegurar que se cumplan los objetivos del tratamiento (2/⊕).

Evidencias

Es posible tener una idea bastante aproximada acerca de la severidad del hipotiroidismo que ha sufrido un recién nacido con HC, sobre la base del cuadro clínico, con el análisis de la maduración ósea, los niveles séricos de T4 o T4L al momento del diagnóstico y el diagnóstico etiológico.

Los recién nacidos con HC severo presentan con más frecuencia ictericia prolongada, dificultad para comer, apatía y hernia umbilical que los niños con HC menos severo. El 16% de HC con niveles séricos de T4 > 2,5 µg/dL no tuvieron ninguna manifestación de hipotiroidismo, comparado con el 33% de aquellos con niveles < 2,5 µg/dL.⁴¹

La ausencia de núcleos de osificación de la epífisis distal del fémur y proximal de la tibia en una o ambas rodillas y otros signos de retraso de la maduración ósea, como persistencia de la fontanela posterior, fontanela anterior grande o sutura sagital muy separada, se consideran que reflejan un HC severo con hipotiroidismo intrauterino, un factor relacionado con el coeficiente intelectual alcanzado.^{52, 53}

Aun cuando el tratamiento con hormona tiroidea comience antes de las ocho semanas de vida, los niños con hipotiroidismo severo al nacimiento pueden tener un coeficiente intelectual normal-bajo.⁵⁴

Los casos de HC por agenesia tiroidea, hipoplasia severa de la tiroides o defecto completo de organificación con bocio provocarán un hipotiroidismo primario severo, una vez que la capacidad de la tiroides para sintetizar tiroxina esté muy afectada.

Se ha reportado una relación entre los niveles de tiroxina sérica al momento del diagnóstico y la probabilidad de un desarrollo neurocognoscitivo normal en niños con HC y se ha propuesto

una escala de severidad del hipotiroidismo neonatal sobre la base de la concentración sérica de tiroxina libre.^{16, 55}

Estudios para determinar la causa del HC

Recomendaciones

1. La realización de estudios complementarios para conocer la causa del HC es opcional. Pueden ser útiles, si están disponibles, para reconocer causas de HC permanente o que requieran consejo genético (1/⊕⊕⊕).
2. Se puede realizar una gammagrafía con ^{99m}Tc y ecografía tiroidea. La gammagrafía puede hacerse hasta siete días luego de iniciado el tratamiento con levotiroxina. También puede ser útil medir tiroglobulina en suero (2/⊕⊕).
3. La realización de estudios para conocer la causa del HC nunca debería demorar el inicio del tratamiento (1/⊕⊕).
4. Los niños que tienen una glándula de tamaño normal en los que no se ha hecho un diagnóstico definitivo pueden ser reevaluados a los tres años, para conocer si el HC es permanente (1/⊕).

Evidencias

En países sin deficiencia de yodo, el 85% de los casos de HC se deben a disgenesia tiroidea. El 10-15% de casos restantes se atribuyen a dishormonogénesis, es decir, errores heredados en la biosíntesis de hormonas tiroideas.¹⁹

La disgenesia tiroidea se presenta principalmente en tres formas: ectopia tiroidea, agenesia tiroidea e hipoplasia tiroidea. La ectopia tiroidea es la forma más frecuente (2/3 de los casos).⁵⁶ En este caso, un resto de tejido tiroideo se localiza en algún punto del trayecto del conducto tirogloso. La agenesia se refiere a una ausencia completa de tejido tiroideo.

Para investigar la causa del HC, se emplean estudios de imagen orientados a distinguir las diferentes formas de disgenesia tiroidea de los defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, típicamente asociados a una tiroides normal o con bocio.

Entre los beneficios que se derivan de la realización de estos estudios está que pueden identificarse formas de hipotiroidismo que son permanentes. La demostración de una glándula ectópica o de agenesia tiroidea es compatible con un hipotiroidismo permanente.¹ Los niños con una tiroides de tamaño normal o aumentado serían candidatos a ser reevaluados a los tres años de edad, para descartar un hipotiroidismo transitorio. Por otro lado, el diagnóstico de HC debido a un defecto genético en la síntesis de hormonas tiroideas es importante para una familia que tenga planificado tener más hijos y es necesario el consejo genético.¹

Estudios diagnósticos opcionales son: ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea con tecnecio (^{99m}Tc), yodo 131 (^{131}I), yodo 123 (^{123}I) y tiroglobulina sérica.³³ El yodo 123 es el isótopo de elección, porque expone al paciente a menos radiación, pero no está disponible en el Ecuador. El ^{131}I expone a una cantidad de radiación 100 veces mayor que el ^{123}I y en general debería ser evitado y, de ser muy necesario, utilizado en la menor dosis posible. El tecnecio puede estar disponible en hospitales de tercer nivel y es el material radioactivo más recomendable, porque imparte una menor dosis de radiación a la tiroides y al cuerpo.

La gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc es la mejor prueba para el diagnóstico de tiroides ectópica.⁵⁷ La ausencia de captación tiroidea se debe más probablemente a hipoplasia o aplasia tiroidea; sin embargo, cuando se asocia a una tiroides normal por ecografía es compatible con una mutación en el gen de la subunidad beta de TSH, un defecto del receptor de TSH o del transporte de yodo o con la presencia de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH.^{1, 19} El hallazgo de una tiroides aumentada de tamaño sugiere dishormonogénesis.

La ecografía tiroidea es un estudio de más fácil disponibilidad, evita la exposición a radiación, pero requiere experiencia. Se emplea para investigar la presencia o ausencia de la glándula tiroides y para estimar su tamaño. Confirma la sospecha de agenesia tiroidea (por ausencia de captación tiroidea). La detección de una tiroides normal hace menos probable el diagnóstico de agenesia o ectopia tiroidea, y el hallazgo de una tiroides aumentada de tamaño sugiere un defecto hereditario en la síntesis de tiroxina.¹² La principal limitación de la ecografía es su baja sensibilidad para la detección de una tiroides ectópica, la causa más frecuente de HC.^{1, 58} Con el empleo de ecografía y tiroglobulina sérica, es posible distinguir entre agenesia tiroidea y ectopia sin necesidad de una gammagrafía. En ausencia de una glándula normal, la presencia de concentraciones detectables de T4 y tiroglobulina sugiere el diagnóstico de tiroides ectópica. En presencia de una glándula normal, niveles elevados de tiroglobulina sugieren dishormonogénesis. Al parecer, la ecografía Doppler color ha aumentado notablemente la capacidad de esta prueba para la detección de tejido tiroideo ectópico.⁵⁹ En centros con experiencia, este podría ser el examen de elección para la investigación inicial de la causa del HC.¹ Una forma de aproximarse a la investigación de la causa del HC sin utilizar isótopos radioactivos se exhibe en la tabla 2.

Algunos niños con HC, que tienen estudios de imagen normales al nacimiento o a quienes no se realizó estudios para conocer la causa del HC, pueden tener un hipotiroidismo transitorio y deben ser reevaluados a los tres años, cuando es seguro suspender temporalmente el tratamiento con levotiroxina para determinar si el hipotiroidismo es o no permanente.¹

Si el HC primario se ha confirmado, estos estudios deben realizarse inmediatamente. Es inaceptable retrasar el inicio de la terapia de reemplazo con levotiroxina por realizar estudios para conocer la causa del hipotiroidismo.^{1, 12, 16}

Tabla 2. Aproximación diagnóstica en recién nacidos con TSH sérica aumentada en el tamizaje de hipotiroidismo congénito

EXAMEN	RESULTADO		
Ecografía tiroidea	Glándula no detectable	Glándula no detectable	Glándula en posición normal / bocio
Tiroxina sérica	Disminuida / inyectable	Disminuida / inyectable	Disminuida
Tiroglobulina sérica	Baja / ausente	Detectable / normal	Detectable / normal / aumentada
DIAGNÓSTICO	AGENESIA TIROIDEA	ECTOPIA TIRPODEA	DEFECTO DE BIOSÍNTESIS

Modificado de Grueters-Kieslich A.³³

Exploración de malformaciones congénitas en niños con HC

Recomendación

1. Se recomienda realizar un examen físico detallado en los recién nacidos con HC, a fin de detectar malformaciones congénitas, especialmente cardíacas. En los niños, para identificar síndromes dismórficos o alteraciones del desarrollo neurológico (1/⊕⊕⊕).
2. Se recomienda realizar pruebas para la detección temprana de pérdida auditiva, antes de los tres meses de edad (2/⊕).

Evidencias

La frecuencia con la que ocurren malformaciones congénitas en el HC es mayor (aproximadamente 10%) que la observada en la población general (3%). Son especialmente frecuentes las malformaciones cardíacas y renales. La estenosis pulmonar y los defectos del septo atrial o ventricular son las cardiopatías más frecuentes.^{2, 61, 62, 63} No está claro, sin embargo, si deben realizarse exámenes de forma sistemática para la detección de malformaciones congénitas, aparte de una cuidadosa exploración física.¹⁶

Se ha reportado una frecuencia 10 veces mayor de pérdida auditiva en niños con HC, un factor que puede ocasionar dificultades con el desarrollo del lenguaje.^{11, 64}

Tratamiento farmacológico del HC

Inicio del tratamiento

Recomendaciones

1. El tratamiento del HC debe iniciarse con LT4 tan pronto como sea posible e idealmente antes de las dos semanas de vida, o bien inmediatamente después de la confirmación diagnóstica en lactantes detectados en una segunda prueba de tamizaje (1/⊕⊕).
2. La realización de exámenes de gabinete y laboratorio complementarios, o para determinar la etiología del HC, no debe retrasar el inicio del tratamiento con LT4 (1/⊕⊕).
3. Salvo para los casos de HC transitorio, el tratamiento con LT4 debe mantenerse durante toda la vida (1/⊕⊕⊕). Los padres deben recibir esta información en forma adecuada (2/⊕⊕).
4. La dosis inicial recomendada de LT4 en los neonatos a término diagnosticados con HC es de 10 a 15 µg/kg/día (1/⊕⊕).
5. Se recomienda que los lactantes con HC severo, definido como aquellos que tengan niveles previos al tratamiento de T4L o T4T muy bajos, reciban las dosis iniciales más altas de LT4 (15 µg/kg/día) (1/⊕⊕).
6. Se recomienda que, ante un caso sospechoso de HC, sea el médico de atención primaria quien inicie el tratamiento de forma inmediata, hasta su referencia a un especialista. Se debe utilizar una dosis de 50 µg/día, hasta confirmar el diagnóstico y ajustar posteriormente la dosis (2/⊕⊕).

Forma de administración de la levotiroxina

1. Se recomienda la administración de LT4 en la presentación de tabletas, molidas o trituradas, en la dosis calculada; de ser necesario, disuelta en cantidades mínimas de agua o leche materna, en una pequeña cuchara para colocarla en forma directa en la boca del niño y procurando que todos los residuos queden adheridos a las mucosas. Las dosis de LT4 no deben diluirse en el biberón (1/⊕⊕).
2. Se recomienda la administración de LT4 en dosis única diaria, preferentemente, 30 minutos antes de una de las tomas de alimentos; y en todo caso, en la misma forma y dosis todos los días en el mismo niño (1/⊕⊕⊕).
3. Se debe evitar proporcionar compuestos que contengan soya, calcio, hierro o productos maternizados con alto contenido de fibra, al tiempo de la administración de LT4, ya que interfieren con su absorción (1/⊕⊕⊕).

Objetivos del tratamiento

1. Las metas para alcanzar a las dos semanas de iniciada la administración de LT4 deben ser valores séricos normales o discretamente elevados de T4T o T4L

(T4T entre 10 y 18 µg/dL o T4L entre 1,4 y 2,5 ng/dL) y en un mes, de TSH normales (entre 0,5 y 2 mUI/mL) (1/⊕⊕).

2. Los niveles de T4T recomendados como metas en los primeros tres años de vida son de 10 a 16 µg/dL, los de T4L entre 1,6 y 2,3 ng/dL y los de TSH entre 0,5 y 2 mUI/mL (1/⊕⊕).
3. Si bien la dosis de LT4 debe determinarse de acuerdo a los resultados de T4T, T4L y TSH, se sugiere que, a partir de los tres meses, la dosis se basa en el siguiente esquema (1/⊕⊕):

Edad	Dosis de levotiroxina
	µg/kg/día
0-2 meses	10-15
3-5 meses	7-10
6-11 meses	6-8
1-5 años	4-6
6-11 años	3-5
12-18 años	3-4

4. Se recomienda que los recién nacidos prematuros con alteraciones en los niveles de TSH, T4T o T4L sean referidos a un especialista endocrinólogo para su evaluación y tratamiento (1/⊕⊕).
5. Los lactantes con HC que presenten además otros diagnósticos, simultáneos o preexistentes, deben ser evaluados por un grupo multidisciplinario de especialistas que incluya un endocrinólogo, con el propósito de establecer su plan terapéutico. Mientras tanto, el médico de atención primaria administrará una dosis de LT4 igual al 50% (la mitad) de aquella recomendada para el peso del niño (1/⊕⊕).

Evidencias

La tiroides produce triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). Estas hormonas tiroideas modulan la actividad transcripcional de numerosos genes uniéndose a receptores nucleares, los cuales tienen una afinidad 10 a 15 veces mayor por T3 que por T4. Por esta razón, T3 es la forma activa de las hormonas tiroideas. El aporte adecuado de T4 sola asegura la activación de estos receptores como resultado de la eficiente acción de las deiodasas endógenas que convierten T4 en T3. La administración de T3 no asegura una saturación adecuada de los receptores a nivel neuronal, una vez que la mayor parte de la T3 unida a los receptores nucleares en el sistema nervioso se produce in situ a partir de T4, más que de la T3 de origen plasmático.^{65, 66, 67}

El inicio temprano del tratamiento del HC con LT4, dentro de las dos primeras semanas de vida, ha demostrado ser crucial para asegurar un desarrollo neurológico adecuado y un cociente

intelectual normal. El inicio del tratamiento en edades más tardías podría acompañarse de afectación en el desarrollo psiconeuromotor.^{8, 68-71}

La biodisponibilidad de LT4 administrada oralmente es, en una persona normal, entre el 50% y el 80%.⁷²

La administración de dosis iniciales elevadas de LT4 favorecen un desarrollo psiconeuromotor adecuado de los lactantes con HC. No se han reportado efectos adversos con dosis entre 10 y 15 µg/kg/día y aun mayores. El uso de dosis de inicio menores a 10 µg/kg/día de LT4 en el HC puede provocar deficiencias de desarrollo psiconeuromotor.⁷³⁻⁷⁹

Los neonatos con HC severo pueden beneficiarse del tratamiento con dosis iniciales elevadas de LT4, que logran una normalización más rápida de los niveles de T4L y de TSH, y potencialmente alcanzan un mejor desarrollo intelectual.^{80, 81} En algunas guías de consenso para el diagnóstico y seguimiento de enfermedad tiroidea neonatal, se recomienda la prescripción inmediata de LT4 a dosis de 50 µg/día en neonatos a término, hasta verificar el diagnóstico y ajustar la dosis en etapas posteriores.^{43, 82}

Con un porcentaje de absorción normal, la vida media de la LT4 es de aproximadamente siete días y puede ser administrada en dosis única cada día.¹

Cuando se inicia con una dosis estándar elevada de 50 µg/día, se alcanzan habitualmente niveles normales de T4 en tres días y de TSH en dos semanas.^{81, 11}

La administración de LT4 en niños con HC y procesos neurológicos o cardíacos implica riesgo de complicaciones severas.^{83, 84}

La biodisponibilidad de LT4 puede verse afectada por múltiples factores: consumo de alimentos con diversos componentes orgánicos (fórmulas con soya, semilla de algodón, nueces) o minerales (hierro, calcio, hidróxido de aluminio, sucralfato, carbón activado), uso concomitante de medicamentos (fenobarbital, carbamazepina, rifampicina que aceleran el metabolismo de LT4, propranolol), patologías que disminuyen la superficie de absorción (síndrome de intestino corto, hepatopatías) o grandes hemangiomas.^{61, 85, 86}

La administración de LT4 mezclada con leche de soya dificulta su absorción. La alimentación con leche de soya determina un tiempo mayor en alcanzar niveles normales de TSH, que aquellos alimentados con leche materna.⁸⁶

La normalización de los niveles séricos de T4 en corto tiempo (dos semanas) y el mantener niveles normales altos de la misma durante el primer año de vida permiten un mejor desarrollo neurointelectual.^{81, 89, 90}

Dosis excesivas de LT4 por tiempo prolongado, que provoquen niveles suprimidos de TSH, pueden determinar complicaciones: craneosinostosis y alteraciones conductuales en el niño.^{91, 92}

Las dosis de LT4 necesarias para mantener los niveles de TSH y de T4T o T4L en las metas propuestas varían de acuerdo a la edad del niño con HC, y sus necesidades disminuyen en forma progresiva a partir de los tres meses.⁹³

En el caso de prematuros con hipotiroxinemia y TSH normal no existe, hasta el momento, un sustento demostrable para tratarlos con hormonas tiroideas, ya que la morbimortalidad es semejante en los pacientes tratados y en los no tratados.^{1, 42}

Seguimiento y monitorización del niño con HC

Recomendaciones:

1. Se recomienda la evaluación continua y periódica del desarrollo físico, psiconeuromotor y de rendimiento preescolar y escolar en los niños bajo tratamiento por HC, además de las determinaciones de niveles séricos de TSH y T4L o T4T (1/⊕⊕⊕).
2. El control clínico de tratamiento del HC debe ser especialmente cuidadoso en los casos con posible retardo de desarrollo o dificultad de aprendizaje, en los niños con HC severo, con mal control endocrinológico, o que pertenezcan a familias socioeconómicamente vulnerables (1/⊕⊕⊕).
3. El control clínico debe incluir: seguimiento longitudinal completo del desarrollo físico (antropometría, velocidad de crecimiento, perímetro cefálico, cierre temprano de suturas craneales), evaluación del desarrollo psiconeuromotor, y posible necesidad de referencia a especialistas en endocrinología, psicología, neurología, audiología, oftalmología, foniatría, ortopedia, nutrición y genética (1/⊕⊕⊕).
4. Se recomienda que el control clínico de los niños con HC sea realizado por un especialista en pediatría o endocrinología. En ausencia de estos, será el médico de atención primaria quien haga el control siguiendo los lineamientos sugeridos (2/⊕⊕).
5. El seguimiento y control del tratamiento con LT4 y la adecuación de su dosis debe basarse en la medida periódica de las concentraciones séricas de TSH y T4T o T4L (1/⊕⊕).
6. Las muestras para la determinación de las concentraciones séricas de T4T, T4L o TSH deben ser tomadas por lo menos cuatro horas después de administrada la dosis diaria de LT4 (1/⊕⊕).
7. Se recomienda que dos (2) semanas después de iniciado el tratamiento con LT4 en un lactante con HC, se haga la primera determinación de TSH y T4T o T4L. Esta frecuencia de determinaciones (cada dos semanas) debe mantenerse hasta que los niveles de TSH estén entre 0,5 y 2,0 mUI/mL (1/⊕).

8. Las determinaciones de TSH y T4L o T4T deben realizarse una vez alcanzada la meta propuesta de TSH (1/⊕):

Cada mes (1) hasta los seis meses de edad;
Cada dos (2) meses entre los seis y 12 meses de edad;
Cada tres (3) meses entre los 12 y 36 meses de edad;
Cada tres (3) a seis (6) meses hasta completar la etapa de desarrollo.

9. Se deben realizar nuevas determinaciones en un lapso de cuatro semanas si se encuentran valores fuera de las metas de T4T, T4L o TSH, se sospecha falta de adherencia a la administración del medicamento, se efectúa cambio en la dosis de LT4 administrada o se sustituye una formulación por otra. (1/⊕⊕).
10. Se recomienda que los niños con HC se incorporen a programas, administrados por expertos, de estimulación adecuada y temprana desde el momento de su diagnóstico y, de requerirlos, a planes de educación personalizada o de desarrollo de memoria en la edad escolar (2/⊕⊕).
11. Se recomienda realizar evaluaciones neuropsicológicas especializadas a los niños con HC a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses de edad, utilizando las escalas de Weschler revisada o de Bailey de desarrollo infantil, adaptadas a Ecuador (2/⊕).
12. Se recomiendan evaluaciones psicopedagógicas al inicio de la vida escolar y en forma secuencial; los profesores y médicos son los primeros en la detección de problemas de atención y trastornos de aprendizaje (1/⊕⊕⊕).
13. Independientemente del programa de estimulación temprana, el paciente con diagnóstico de discapacidad deberá ser evaluado y tratado en un centro de rehabilitación (2/⊕).
14. Se recomienda precaución en la administración de vitamina D durante las primeras semanas de tratamiento con LT4 del HC (1/⊕⊕⊕).
15. A los niños con HC se les debe evaluar su capacidad auditiva entre el segundo y tercer mes de vida y también cuando se evidencie dificultad en la audición y al momento de ingresar a la educación escolar (2/⊕⊕).
16. Se recomienda una valoración del proceso de adquisición de lenguaje a los tres años de edad en los niños con HC (2/⊕⊕).
17. Se recomienda que, en algún momento de la vida preescolar, los niños con HC tengan una valoración oftalmológica completa (2/⊕).

Evidencias

La ejecución del programa de tamizaje neonatal y la intervención temprana en el HC tienen como objetivo lograr en el niño un óptimo desarrollo físico, neurointelectual, emocional y social que le asegure alcanzar capacidades físicas e intelectuales que le garanticen una vida digna y autosuficiente.^{14,94,95}

Existe evidencia de una relación directa entre el nivel socioeconómico familiar y el resultado final de desarrollo neurocognitivo.⁹⁶

Se ha demostrado que el control periódico frecuente de los niveles de TSH y T4T o T4L, así como la adecuación de la dosis de LT4 a esos valores, previene la ocurrencia de complicaciones derivadas del exceso o déficit de la misma.⁹⁷

Algunos pacientes con HC adecuadamente tratados pueden presentar, en edad escolar, déficit moderado en el desempeño cognitivo, así como de habilidades motoras, de lenguaje y aprendizaje.^{68, 98}

Se han descrito episodios de hipercalcemia, por hipersensibilidad a la vitamina D, en las primeras semanas de tratamiento con LT4 en niños con HC.^{99, 100}

Los niños con HC tienen una prevalencia mayor de hipoacusia, que podría necesitar mecanismos de ayuda auditiva e inducir efectos adversos en el rendimiento académico, en la adquisición y el desarrollo del lenguaje y en la interacción social.¹⁰¹⁻¹⁰³

Se ha descrito una asociación mayor a la esperada de problemas visuales en niños con HC.¹⁰⁴

Complicaciones y secuelas del HC

Recomendaciones

1. Se debe promover la adherencia adecuada al tratamiento del HC con LT4, educando a los padres y al paciente con técnicas de información y comunicación adecuadas, con especial atención en la pubertad y adolescencia (1/⊕⊕⊕).
2. Se recomienda promover, patrocinar y proporcionar educación médica continua, por expertos calificados, al personal sanitario encargado de dar atención en salud a los niños con HC. Se debe enfatizar en la necesidad de mantener la administración de levotoroxina. (1/⊕⊕⊕).
3. En niños con HC, se recomienda el control de peso en relación a la talla; adicionalmente, se debe proveer estilos de vida saludable tanto para los niños como para sus padres (2/⊕).

Evidencias

Los principales factores que en un niño con HC determinan un pronóstico favorable en referencia a desarrollo físico, psiconeuromotor, emocional y de integración social, son: la severidad del HC, el inicio temprano del tratamiento con LT4 (antes de las dos semanas de vida), la adherencia al mismo, y el cumplimiento de las metas indicadas evitando episodios de incremento o supresión de TSH.¹⁰⁵

Cuatro o más episodios de TSH insuficientemente suprimida (mayor a 5 mU/L) después de los seis meses de edad es la variable más importante asociada con riesgo de retraso de aprendizaje a nivel escolar.⁷⁴

La causa más común de la elevación de TSH en niños con HC bajo terapéutica con L-T4 es la no adherencia al tratamiento.⁶⁵ La pobre adherencia al tratamiento del HC en etapas temprana y tardía determina una menor calidad de vida relacionada con salud (siglas en inglés HrQOL).^{106, 107}

En países desarrollados se ha demostrado un pobre conocimiento y cumplimiento de las guías de práctica clínica de HC.¹⁰⁸

Los pacientes con HC tienen mayor probabilidad de desarrollar sobrepeso y obesidad, y de incrementar los factores de riesgo cardiovascular.¹⁰⁹

Criterios de referencia

Recomendaciones

1. El niño con HC debe ser referido por lo menos una vez al año, en forma independiente a su tratamiento con LT4, a un especialista en endocrinología. Esta referencia será inmediata en los casos de: HC severo, falta de identificación de la causa del HC, o dificultad en alcanzar y mantener las metas de T4L y TSH (1/⊕⊕⊕).
2. Todo paciente con HC debe ser referido, para su evaluación y consejo genético a sus padres, a un especialista en genética médica, en especial quienes tienen como causa de su HC defectos enzimáticos (1/⊕⊕).
3. En la exploración periódica del paciente con HC, la presencia de los siguientes datos se deben considerar como de alarma; si los presenta el niño, debe ser referido a un hospital de tercer nivel de atención para su evaluación por un grupo de especialistas (endocrinólogo, neurólogo, psicólogo) (1/⊕⊕⊕):

En el recién nacido:

Cabeza constantemente hacia atrás (desequilibrio del tono muscular entre músculos flexores y extensores del cuello, con predominio de los flexores);
Tono muscular bajo (hipotonía permanente).

A los tres meses de edad:

Persistencia de la hipotonía, tanto del tono activo como pasivo;
Reflejos de estiramiento muscular disminuidos;
Déficit de logros para la edad correspondiente.

A cualquier edad:

Presencia de asimetría en postura o movimiento;
Alteraciones de succión o deglución;
Alteraciones en el llanto y dificultad para consolarlo;
Alteraciones de tono muscular;

Persistencia de reflejos primarios más allá de la edad de desaparición;
Retraso en algunas de las conductas de desarrollo;
Retraso en la adquisición de funciones.

4. Se recomienda realizar una interconsulta neurológica al momento del diagnóstico de HC y cuando, en la exploración periódica, se encuentran datos que sugieran un retraso del desarrollo (2/⊕).

Reevaluación de la función tiroidea para distinguir entre el HC permanente y el transitorio

Recomendaciones

1. Se recomienda la reevaluación de la función tiroidea después de los tres años de edad del niño (1/⊕⊕).
2. Para la reevaluación de la función tiroidea de un niño con diagnóstico previo de HC, debe suspenderse la administración de LT4 de cuatro a seis semanas, después de las cuales se determinarán los niveles de TSH y T4L o T4T y de anticuerpos antitiroideos, y se realizarán las pruebas de imagen tiroidea, una vez confirmado el HC (2/⊕⊕).
3. Se recomienda la reevaluación de la función tiroidea en los pacientes diagnosticados con HC, que estén bajo tratamiento con LT4, en quienes no se estableció la causa del HC; o en neonatos enfermos críticos en quienes se instauró tratamiento; también en niños con anticuerpos antitiroideos positivos, o con tiroides de localización normal; o en niños que no han requerido incremento de dosis de LT4 desde la infancia (1/⊕⊕).
4. Se recomienda que, en otras circunstancias que sugieran la necesidad de reevaluación en edades anteriores a los tres años, como el incremento de los niveles de TSH después del año de vida sin que se relacione con falta de adherencia al tratamiento o duda razonable sobre el diagnóstico inicial, se refiera al paciente a un especialista en endocrinología (1/⊕⊕).
5. No se recomienda la reevaluación de la función tiroidea en los pacientes diagnosticados con HC en quienes se identificó como causa de la disfunción tiroidea disgenesia glandular o procesos disenzimáticos. Tampoco en aquellos que luego del primer año de vida presentaron niveles de TSH > 10 mU/L, debido probablemente a una dosis de levotiroxina insuficiente (1/⊕⊕⊕).

Evidencias

Estudios de RMN cerebral han demostrado que el proceso de mielinización del sistema nervioso central se completa entre los 36 y 40 meses de edad.¹¹⁰ Este hecho permite suspender la administración de LT4 sin riesgo de deterioro del proceso de maduración encefálica del niño, que ya habría completado la fase de desarrollo físico neurológico y facilita la colaboración del niño en la realización de pruebas de imagen.

Hasta un tercio de los niños diagnosticados con HC con tiroides de localización normal presentaron un cuadro transitorio de hipotiroidismo.⁹⁴ Es necesaria la reevaluación de niños prematuros o severamente enfermos en quienes se instauró tratamiento con LT4 para HC.¹¹¹ La deficiencia de yodo puede presentar un cuadro clínico y de laboratorio semejante al de dishormonogénesis, más evidente en sus variedades leves (tiroides agrandada con incremento de la captación porcentual de yodo).¹¹² Niños con HC y volumen tiroideo normal o discretamente disminuido o con captaciones bajas de radioisótopos en las pruebas de captación y gammagrafía pueden reconocer como causa la presencia de anticuerpos maternos bloqueadores de los receptores de TSH o mutaciones de los mismos.⁴⁹ En los casos en que se sospeche de HC transitorio, el proceso de reevaluación, con protocolos diferentes a la suspensión total de LT4, se puede realizar antes de los tres años de edad.¹⁶

Aspectos genéticos y moleculares del HC

Recomendaciones

1. La familia de un niño con HC debe ser informada acerca del riesgo de recurrencia de la enfermedad, sobre la base de la historia familiar y la causa del hipotiroidismo. Se le debe proporcionar información acerca de las dos formas más frecuentes de HC, disgenesia y dishormonogénesis. En ciertos casos, puede ser necesario el consejo de un genetista (1/⊕⊕).
2. El estudio genético de casos de HC asociado a otras malformaciones, cuando sea posible, puede proveer de información clínicamente relevante para el médico y la familia. Los casos familiares de HC por disgenesia tiroidea deberían conducir a la búsqueda de mutaciones en el gen del receptor de TSH y de PAX 8 (2/⊕⊕).

Evidencias

La dishormonogénesis tiroidea está causada por mutaciones en genes que codifican para proteínas involucradas en la síntesis de hormonas tiroideas. Se han identificado: SCL5A5/NIS (defecto en el transporte de yodo; OMIM No. 274400); endrina, SCL2624/PDS (síndrome de Pendred; OMIM No. 274600); tiroglobulina, TG (OMIM No. 274700); peroxidasa tiroidea, TPO (OMIM No. 274500); oxidasa dual 2, DUOX2 (OMIM No. 607200); factor de maduración oxidasa dual 2, DUOX2A (OMIM No. 274900); o deyodinasas de yodotirosina, IYD/DEHAL1 (OMIM No. 274800). Todas estas mutaciones se heredan de forma autosómica recesiva y no se asocian a otras malformaciones, excepto en el síndrome de Pendred en el que además hay sordera.^{16, 113} Tienen un riesgo de recurrencia del 25%.

La disgenesia tiroidea sin malformaciones asociadas es usualmente un desorden esporádico (OMIM No. 218700). Existen evidencias indirectas que sugieren que la disgenesia pudiera tener una base genética. Se conocen formas genéticas de disgenesia tiroidea asociada o no a otras malformaciones, como mutaciones en los genes NK2 homeobox 1 (NKX2-1, síndrome

cerebro-pulmón-tiroides; OMIM No. 610978); Forkhead box E1 (FOXE-1, Bamforth-Lazarus síndrome; OMIM No. 241850); Paired box gene 8 (PAX8; OMIM No. 218700), NK2 homeobox 5 (NKX2-5; OMIM No. 225250); receptor de TSH (TSHR; OMIM No. 275200); y Gs alfa (GNSA, pseudohipoparatiroidismo tipo 1A; OMIM No. 103580).^{113, 114}

Las técnicas de biología molecular pueden identificar la causa del HC sobre la base de la historia familiar (consanguinidad, otros familiares con HC) y la morfología de la glándula tiroides (tiroides normal, disgenesia, bocio, defectos funcionales tiroideos específicos). La identificación de mutaciones específicas tiene implicaciones clínicas: búsqueda de malformaciones adicionales en ciertos órganos (p. ej. malformaciones renales, urológicas, auditivas, cardíacas), riesgo de cáncer de tiroides, mayor atención al desarrollo neurológico o asociación con otros desórdenes endócrinos o no endócrinos.¹⁶

Incluso con una búsqueda intensiva, menos del 10% de pacientes con HC tienen mutaciones en los genes que se conoce que se asocian a HC y no está clara la razón de la discordancia que usualmente se observa entre gemelos monocigóticos.¹¹⁵ En general, se recomienda realizar consejo genético solamente en casos de HC asociado a ciertas características familiares y/o a otras malformaciones.¹⁶

Prevención del HC

Recomendaciones para la mujer antes y durante el embarazo

1. Se recomienda evitar el hipotiroidismo materno. Si la madre fue diagnosticada con hipotiroidismo previamente, la dosis de hormona tiroidea debe ser calibrada antes del embarazo o en las primeras semanas para mantener un nivel de TSH < 2,5 mUI/L. Si es diagnosticada durante el embarazo, debe iniciarse el tratamiento lo más pronto posible. La levotiroxina es el tratamiento de elección del hipotiroidismo materno (1/⊕⊕⊕).
2. Es recomendable que las mujeres en edad reproductiva consuman en promedio 150 microgramos de yodo al día. Antes del embarazo, durante el mismo y durante la lactancia, las mujeres deberían incrementar su consumo a un promedio de 250 microgramos de yodo al día (1/⊕⊕⊕).
3. Se recomienda el empleo de vitaminas prenatales de administración diaria, que contengan entre 150 y 200 microgramos de yodo. Los suplementos de hierro deben tomarse cuatro horas luego de la administración de levotiroxina (2/⊕⊕).
4. Se recomienda el tamizaje de hipotiroidismo en las mujeres embarazadas a tiempo del primer control obstétrico y antes del embarazo, en aquellas con factores de riesgo para disfunción tiroidea (2/⊕⊕).
5. Se recomienda el consumo frecuente de alimentos de origen marino durante el embarazo, por su alto contenido de yodo (2/⊕).

Evidencias

La concentración de hormonas tiroideas en el feto son bajas durante la primera mitad del embarazo; durante este tiempo, el feto depende completamente de las hormonas maternas. La tiroides fetal comienza a funcionar plenamente hacia la mitad del embarazo. En el caso de HC severos, el feto dependerá del aporte materno de hormonas tiroideas durante todo el embarazo.

A pesar del papel crítico que juegan las HT en varios sistemas del organismo, especialmente el sistema nervioso central, la mayoría de recién nacidos con HC tienen un aspecto normal al nacer.¹¹⁵ El feto hipotiroideo parece que se encuentra protegido por las HT maternas.¹¹⁶ Los recién nacidos con HC tienen incapacidad para sintetizar T4; por ese motivo, las concentraciones de T4 en el cordón del RC con HC corresponden del 30% al 50% de las encontradas en niños normales.⁷ Adicionalmente, en el feto hipotiroideo, se produce una mayor conversión intracerebral de T4 a T3, lo que resulta en una mayor disponibilidad de la hormona activa pese a que las concentraciones séricas son bajas.^{7, 117, 118} Debido a estos mecanismos, incluso los niños con HC severo pueden tener un desarrollo cognitivo normal o casi normal, siempre y cuando el tratamiento posnatal con levotiroxina sea temprano y adecuado y la función tiroidea materna sea normal. Sin embargo, cuando tanto el feto como su madre presentan hipotiroidismo, como es la deficiencia severa de yodo, ocurre una alteración del desarrollo neurointelectual irreversible (cretinismo), pese a que el recién nacido sea tratado con levotiroxina poco después del nacimiento.¹¹⁹⁻¹²² El hipotiroidismo materno por sí solo, durante el primer trimestre del embarazo, puede también ocasionar una leve pero significativa alteración cognitiva en la descendencia.^{122, 123-126}

En el primer trimestre del embarazo, el nivel normal de TSH es de 0,5 a 2,5 mUI/L y hasta 3,0 mUI/L en el segundo y tercer trimestre.^{127, 128}

La mujer embarazada con hipotiroidismo requiere de dosis de levotiroxina más altas que la de mujeres no embarazadas. Las mujeres que tomaban levotiroxina antes del embarazo pueden necesitar un aumento de entre 30% y el 50% de la dosis de levotiroxina anterior. Esto usualmente se observa ya entre las semanas 4 y 6 del embarazo.¹²⁹

El tamizaje universal de disfunción tiroidea en mujeres sanas es controversial. Sin embargo, está indicado antes del embarazo en mujeres que presentan factores de riesgo para enfermedad de la tiroides: edad > 30 años, historia familiar de hipotiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune, bocio, anticuerpos anti-TPO (+), síntomas sugestivos de hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 u otra enfermedad autoinmune, infertilidad, historia de aborto, parto pretérmino, cirugía de tiroides, toma de levotiroxina o que reside en una región con posible deficiencia de yodo. Algunos expertos están de acuerdo en que se lo debe realizar a toda mujer embarazada al momento de la primera consulta obstétrica.¹³⁰

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. La deficiencia de yodo produce hipotiroidismo materno. La tiroides fetal necesita el yodo materno para sintetizar tiroxina. Durante el embarazo, la síntesis de hormonas tiroideas se incrementa entre 20% y 40%, para compensar el aumento de la globulina transportadora de T4 inducida por los estrógenos y del aumento del aclaramiento de yodo. Por estas razones, la necesidad de yodo durante el embarazo es mayor.¹³¹

Una deficiencia leve a moderada de yodo durante el embarazo puede producir un aumento de los niveles de TSH y ocasionar bocio materno y fetal.¹³² El hipotiroidismo materno, subclínico y franco secundario a deficiencia de yodo puede producir grados variables de deficiencia mental en la descendencia. Estos problemas pueden prevenirse con la corrección de la deficiencia en épocas tempranas del embarazo.¹³³

En el año 2007, un equipo de expertos de la OMS recomendó un consumo diario de yodo durante el embarazo de 200-300 miligramos para la prevención del hipotiroidismo, bocio materno y fetal.¹³¹

Aun en poblaciones que viven en condiciones de suficiencia de yodo, algunas mujeres pueden tener un consumo inadecuado de yodo antes y durante el embarazo, razón por la cual se ha recomendado la suplementación diaria con vitaminas prenatales que contengan entre 150 y 200 microgramos de yodo, en forma de yodato o yoduro, a todas las mujeres embarazadas.¹³⁰ Idealmente, esta suplementación debería comenzar antes del embarazo.¹³⁰

Abreviaturas

HC:	Hipotiroidismo congénito
GPC:	Guía de Práctica Clínica
TSH:	Thyroid Stimulating Hormone (hormona estimuladora de la tiroides)
CI:	coeficiente intelectual
T4L:	tiroxina libre
T4:	tiroxina
T3:	triyodotironina
^{99m} Tc:	tecnecio radioactivo
µg:	microgramos
kg:	kilogramo
LT4:	levotiroxina

Referencias

1. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006 Jun; 117 (6): 2290-303.
2. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am Med Genet*. 1997 Jul 11; 71 (1): 29-32.
3. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun; 90 (6): 3350-9.
4. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, *et al*. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep; 87 (9): 4072-7.
5. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisznik C, *et al*. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2007 May; 156 (5): 511-9.
6. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA, ed. *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.
7. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*. 1989 Jul 6; 321 (1): 13-6.
8. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*. 1972 Nov; 81 (5): 912-5.
9. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 May; 20 (5): 559-78.
10. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975 May; 86 (5): 670-4.
11. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Revised Guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 1999; 52: 49-52.
12. Maciel LM, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GM, Magalhães PK, Nascimento ML, *et al*. Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013 Apr; 57 (3): 184-92.
13. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito Neonatal en el Primer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2008.
14. Vicepresidencia de la República. Programa nacional de tamizaje neonatal. Con Pie derecho. La huella del futuro. Protocolo de tamizaje metabólico neonatal. Quito: MSP; 2011.

15. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsome D, O'leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2005 Nov; 41 (11): 575-9.
16. Léger 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 Feb; 99 (2): 363-84.
17. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, *et al*. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar; 93 (3): 666-73.
18. Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand*. 1978 Jan; 67 (1): 1-3.
19. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Jun 10; 5: 17.
20. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct 18; 8 (2): 104-13.
21. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T, Bürgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-y prospective national study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Aug; 82 (2): 388-92.
22. Chen ZP, Hetzel BS. Cretinism revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb; 24 (1): 39-50.
23. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*. 2012 Aug; 33 (4): 842-52.
24. Fierro-Benítez R, Jijón A, Zevallos JC, Fierro-Renoy JF, *et al*. A pilot program for screening congenital hypothyroidism in an underdeveloped country. In: Medeiros-Neto G, Maciel R (ed.). *Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism*. ACHE. Sao Paulo; 1986: 261-6.
25. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid*. 2001 May; 11 (5): 471-81.
26. Fierro-Benítez R, Ramírez I, Estrella E and Stanbury J. The role of iodine intellectual development in an area of endemic goiter. PAHO Scientific Publication. 1974; 292: 135.
27. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Programa del Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo (DDI). Situación actual 2012. Available from: <http://www.salud.gob.ec/programa-de-control-de-los-desordenes-por-deficiencia-de-yodo-ddi/>
28. Delange F, Bürgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid*. 2002 Oct; 12 (10): 915-24.
29. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr*. 1986 Dec; 109 (6): 959-64.
30. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 2003 Nov; 13 (11): 1069-78.

31. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inher Metab Dis*. 2010 Oct; 33(Suppl 2): S225-33.
32. Klein AH, Agustin AV, Foley TP Jr. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet*. 1974 Jul 13; 2 (7872): 77-9.
33. Gruters-Kieslich A. Screening for congenital disease. In: *Clinical Management of Thyroid Disease*. Elsevier; 2009: 105-111.
34. Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, *et al*. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics*. 2006 Sep; 118 (3): 1304-12.
35. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct; 96 (10): 2959-67.
36. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr*. 1995 Jan; 126 (1): 122-7.
37. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ. Screening very-low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. *Lancet*. 1994 Jan 1; 343 (8888): 60-1.
38. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, *et al*. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr*. 2011 Apr; 158 (4): 538-42.
39. Rapaport R. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended an extension of newborn screening. *J Pediatr*. 2003 Nov; 143 (5): 556-8.
40. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Aug; 34 (4): 881-90.
41. 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*. 1992 Jan; 67 (1): 87-90.
42. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. Normal ranges for thyroid function tests in children. *UptoDate*. 2014 Apr.
43. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. *Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito*. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008.
44. Department of Child Health Department of Pediatrics, Department of Biochemical genetics, National Newborn Screening Laboratory. *Guideline for the management of congenital hypothyroidism in Scotland*; 2010.
45. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Apr; 62 (4): 444-8.
46. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res*. 1997; 48 (2): 51-61.
47. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoe D, Fisher DA, *et al*. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr*. 1984 Sep; 105 (3): 462-9.
48. Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Oct; 77 (4): 1005-8.
49. Pacaud D, Huot C, Gattereau A, Brown RS, Glorieux J, Dussault JH *et al*. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1995 Aug; 127 (2): 275-7.

50. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol*. 2004 Jun; 24 (6): 397-9.
51. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, *et al*. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr*. 1997 Sep; 131 (3): 434-9.
52. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res*. 1988 Jul; 24 (1): 6-8.
53. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, Oggiano N, Gianino P, Delvecchio M, Aiazzi R, *et al*. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment. *Eur J Endocrinol*. 2003 Jul; 149 (1): 1-6.
54. Mirabella G, Feig D, Astzalos E, Perlman K, Rovet JF. The effect of abnormal intrauterine thyroid hormone economies on infant cognitive abilities. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Feb; 13 (2): 191-4.
55. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ*. 1994 Aug 13; 309 (6952): 440-5.
56. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J; AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant). Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May; 86 (5): 2009-14.
57. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, Dede F, Isguven P, Adal E, *et al*. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jan; 166 (1): 43-8.
58. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child*. 1988 Feb; 142 (2): 214-6.
59. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov; 88 (11): 5145-9.
60. 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 Feb; 87 (2): 557-62.
61. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Léger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb; 98 (2): 785-93.
62. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2009 Feb; 154 (2): 263-6.
63. Australasian Paediatric Endocrine Group. Guidelines for diagnosis, management & follow-up of children with congenital primary hypothyroidism. Australia: Australasian Paediatric Endocrine Group; 1999.

64. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Tratamiento del hipotiroidismo congénito neonatal. Guías de Práctica Clínica. México, Gobierno Federal: 2012.
65. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012 Sep;122(9): 3035-43.
66. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, *et al.* Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003 May; 111 (5 Pt 1): 1055-60.
67. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, *et al.* Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009 Feb; 65 (2): 242-8.
68. Boileau P, Bain P, Rives S, Toubanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res.* 2004; 61 (5): 228-33.
69. Grüters A, Liesenkötter KP, Zapico M, Jenner A, Dütting C, Pfeiffer E, *et al.* Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997; 105 Suppl 4: 28-31.
70. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1995 Mar; 126 (3): 380-6.
71. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000 Mar; 136 (3): 292-7.
72. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med.* 1987 Mar 26; 316 (13): 764-70.
73. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics.* 2003 Oct; 112 (4): 923-30.
74. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, *et al.* Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002 Jan;12(1): 45-52.
75. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, *et al.* Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Oct; 57 (4): 529-37.
76. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, *et al.* Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb; 91(2): 418-24.
77. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21; (1): CD006972.
78. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child.* 2005 Feb; 90 (2): 132-7.

79. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr*. 2004 Jun; 144 (6): 747-52.
80. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005 Dec; 147 (6): 775-80.
81. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2005 Dec; 147 (6): 768-74.
82. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, *et al*. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul; 93 (7): 2486-91.
83. Raghavan S, DiMartino-Nardi J, Saenger P, Linder B. Pseudotumor cerebri in an infant after L-thyroxine therapy for transient neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1997 Mar; 130 (3): 478-80.
84. Aydin A, Cemeroglu AP, Baklan B. Thyroxine-induced hypermotor seizure. *Seizure*. 2004 Jan; 13 (1): 61-5.
85. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2004 Jan; 89 (1): 37-40.
86. Rodríguez Arnao M, Rodríguez Sánchez A, Pose Cabarcos A, Rodríguez Arnao J. Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr*. 2002; 56 (Supl 4): 53-61.
87. García M, Calzada-León R, Pérez J, Martínez MP, González R, Pérez M, *et al*. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: differences between athyreosis vs ectopia and delayed vs normal bone age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Jan; 13 (1): 63-9.
88. 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 Feb; 98 (2): 610-7.
89. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, *et al*. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002 Dec; 141 (6): 786-92.
90. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid*. 2003 Nov; 13 (11): 1029-38.
91. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996 Jan-Feb; 9 (1): 63-6.
92. Penfold JL, Simpson DA. Premature craniosynostosis-a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr*. 1975 Mar; 86 (3): 360-3.
93. Pombo M, Carvalho A, Castro-Feijóo L, Cabanas P, Heredia C, Barreiro J, *et al*. Laboratorio y patología tiroidea. In: Libro de Ponencias del 57 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. 4-7 junio de 2008; Santiago de Compostela. Available from: <http://www.congresoaeo.org>
94. Grütters A, Jenner A, Krude H. Long-term consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programmes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun; 16 (2): 369-82.

95. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, Zecchino C, Fico F, Manca F, *et al.* Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov; 65 (5): 693-7.
96. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 1997 Sep; 100 (3): E6.
97. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism: laboratory outcome data in the first year of life. *J Pediatr*. 2011 Apr; 158 (4): 532-7.
98. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2000 Mar; 105 (3 Pt 1): 515-22.
99. Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, Czernichow P, Pomarede R, Balsan S. Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones. *J Pediatr*. 1986 Nov; 109 (5): 808-14.
100. Léger J, Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, Czernichow P. [Prophylaxis of vitamin D deficiency in hypothyroidism in the newborn infant]. *Arch Fr Pediatr*. 1989 Oct; 46 (8): 567-71.
101. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear*. 1998 Oct; 19 (5): 339-54.
102. François M, Bonfils P, Léger J, Czernichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr*. 1994 Mar; 124 (3): 444-6.
103. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1996 Jun; 128 (6): 776-83.
104. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B; French Congenital Hypothyroidism Study Group. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun; 96 (6): 1771-82.
105. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, *et al.* Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar; 92 (3): 919-24.
106. Van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuis MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul; 93 (7): 2654-61.
107. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int*. 2009 Feb; 51 (1): 126-31.
108. Jones JH, Donaldson MD. Audit of initial management of congenital hypothyroidism in the United Kingdom--comparison of UK practice with European and UK guidelines. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009 Nov; 22 (11): 1017-25.
109. Oliviero U, Cittadini A, Bosso G, Cerbone M, Valvano A, Capalbo D, *et al.* Effects of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb; 162 (2): 289-94.
110. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Nov-Dec; 23 (10): 1669-73.

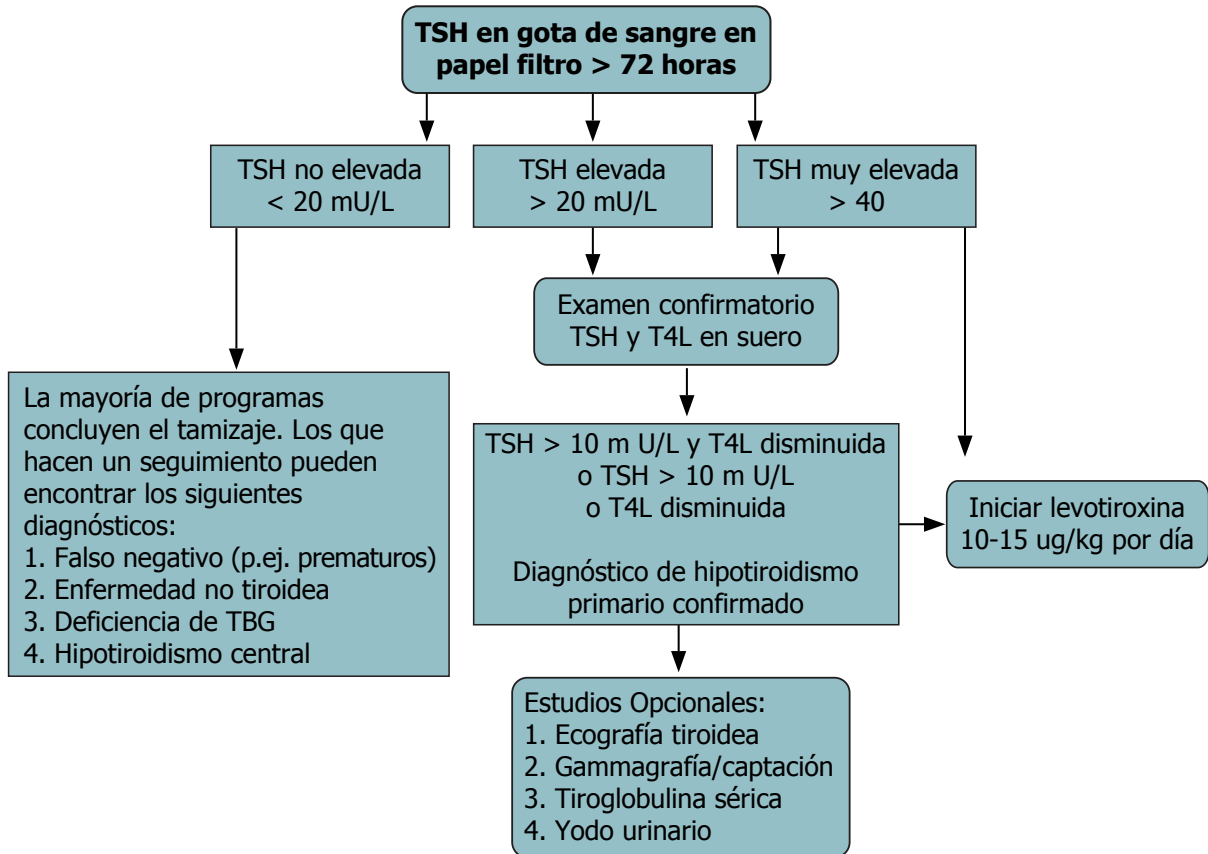
111. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2004 May; 144 (5): 643-7.
112. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dys-hormonogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Aug; 23 (4): 421-8.
113. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005 May; 42 (5): 379-89.
114. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH, *et al*. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep; 87 (9): 4072-7.
115. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Nov 3; 289 (6453): 1171-5.
116. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008 Jun; 20 (6): 784-94.
117. Ruiz de Oña C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res*. 1988 Nov; 24 (5): 588-94.
118. Kester MH, Martínez de Mena R, Obregón MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, *et al*. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul; 89 (7): 3117-28.
119. Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Foetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr*. 2002 Oct; 54 (5): 383-400.
120. Glinoer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res*. 2001; 55 (3): 109-14.
121. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, *et al*. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19; 341 (8): 549-55.
122. Fierro-Benítez R, Penafiel W, De Groot LJ, Ramírez I. Endemic goiter and endemic cretinism in the Andean region. *N Engl J Med*. 1969 Feb 6; 280 (6): 296-302.
123. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, *et al*. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003 Apr; 111 (7): 1073-82.
124. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov; 85 (11): 3975-87.
125. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Sep; 59 (3): 282-8.
126. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, *et al*. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep; 95 (9): 4227-34.

127. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, *et al.* Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar; 200 (3): 260.e1-6.
128. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 18 (2): 267-88.
129. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004 Jul 15; 351 (3): 241-9.
130. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug; 97 (8): 2543-65.
131. WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007 Dec; 10 (12A): 1606-11.
132. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 1997 Mar; 40 (1): 102-16.
133. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, *et al.* A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan; 80 (1): 258-69.

Anexos

Anexo 1

Algoritmo para el tamizaje y diagnóstico del hipotiroidismo congénito



Modificado de Stephen LaFranchi. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. www.uptodate.com. 2014.

Anexo 2

Medicamentos avalados por esta GPC

Levotiroxina sódica

ATC	H03AA01
Indicación avalada en esta guía	Hipotiroidismo congénito neonatal
Forma farmacéutica y concentración	Tabletas de 0,025 mg (25 µg) a 0,150 mg (150 µg)
Mecanismo de acción	Se transforma en T3 (forma activa) en órganos periféricos. T3 modula la actividad transcripcional de numerosos genes uniéndose a receptores nucleares.
Dosis	<p>El tratamiento para HCN es con levotiroxina oral en dosis única diaria, preferentemente por las mañanas, 30 minutos antes de una de las tomas de alimentos, a dosis de 10 a 15 µg/kg/día en neonatos a término. En el caso de prematuros, la dosis debe ser establecida por un especialista. Se recomienda que, ante un caso sospechoso de HCN, sea el médico de atención primaria quien inicie el tratamiento de forma inmediata. Se debe utilizar una dosis estándar inicial de 50 µg/Kg/día en neonatos a término.</p> <p>No administrar con comidas ni con otros medicamentos que puedan destruir su absorción.</p> <p>Realizar ajustes de la dosis cada 4-6 semanas hasta establecer una respuesta adecuada; monitorizar T3 y T4.</p> <p>Dosis en lactantes e infantes: Niños de 3 a 6 meses de edad: 7-10 µg/kg/día Niños de 6 a 12 meses de edad: 6-8 µg/kg/día Niños de 1 a 5 años: 4-6 µg/kg/día Niños de 6 a 12 años: 3-5 µg/kg/día Niños > 12 años hasta edad adulta: 3-4 µg/kg/día</p>
Precauciones	Insuficiencia adrenal o insuficiencia hipofisaria no tratadas.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a levotiroxina.
Efectos adversos	<p>Poco frecuentes: Alergias con exantemas o urticarias.</p> <p>Raros: Hipertiroxinemia, generalmente por sobredosis: taquicardia o arritmias cardíacas, diarreas, vómito, nerviosismo, cefalea, irritabilidad, pérdida de sueño, pérdida de apetito, pérdida de peso, sensibilidad al calor, diaforesis intensa. Convulsiones. Aspiración por lactación ávida. Pseudotumor cerebral, craneosinostosis. Cierre prematuro de epífisis con edad ósea mayor que cronológica.</p>
Uso en el embarazo	No considerado en hipotiroidismo congénito.
Uso en la lactancia	Es segura su administración durante la lactancia.

Anexo 3

Dispositivos médicos

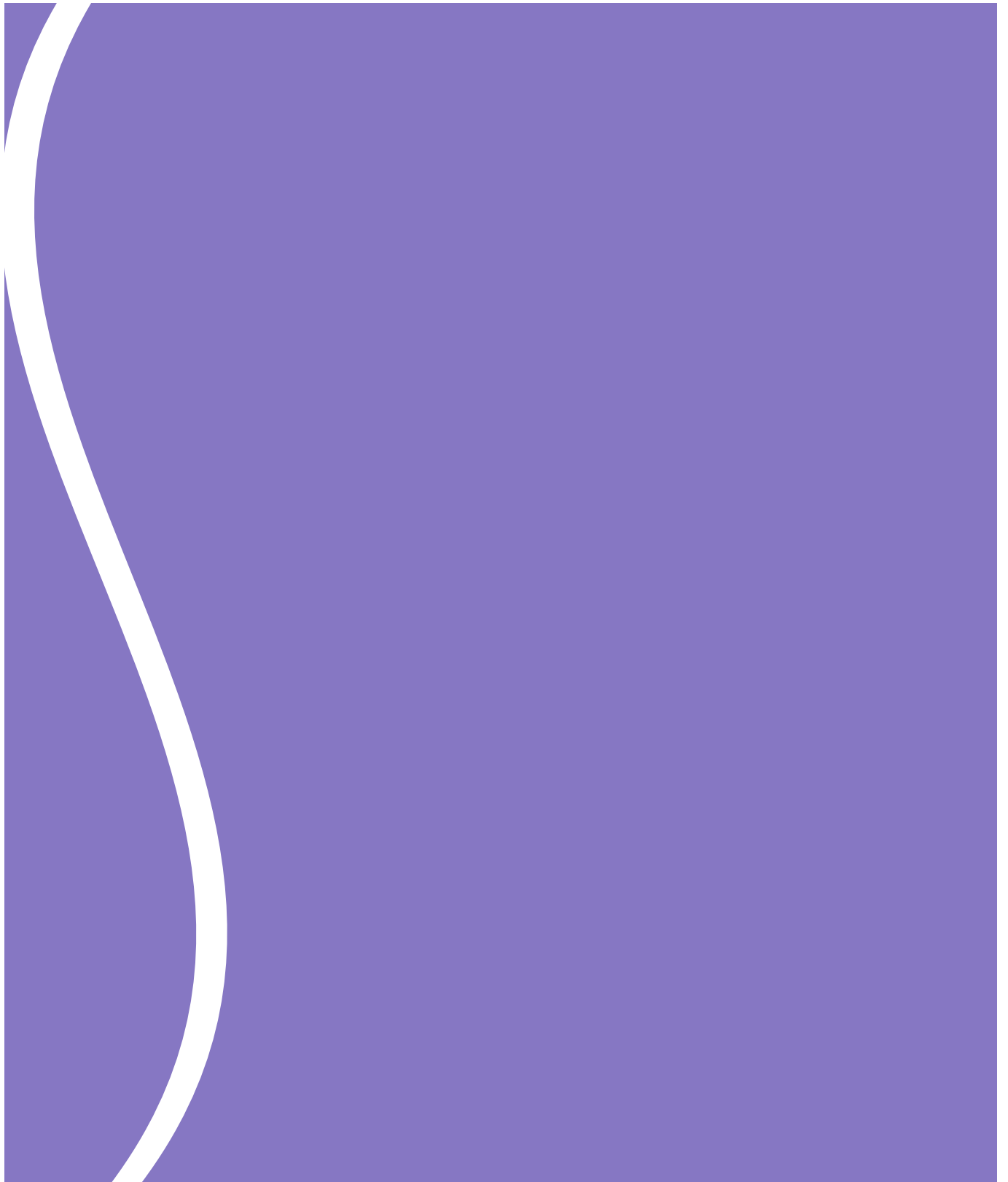
Dispositivos médicos esenciales para hipotiroidismo congénito neonatal		
Código ECRI	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
11-882-1	Guantes de examinación talla grande	De látex/nitrilo, ambidiestro, hipoalergénico, 105 mm de largo, con polvo absorbente, con reborde, no estéril, descartable.
11-882-2	Guantes de examinación talla mediano	De látex/nitrilo, ambidiestro, hipoalergénico, 105 mm de largo, con polvo absorbente, con reborde, no estéril, descartable.
11-882-3	Guantes de examinación talla pequeño	De látex/nitrilo, ambidiestro, hipoalergénico, 105 mm de largo, con polvo absorbente, con reborde, no estéril, descartable.
12-745-7	Aguja hipodérmica No. 21 G, 1"	Cánula: 0,8 mm x 25 mm, de acero inoxidable, punta afilada recta biselada o tribiselada, siliconada, superficie uniforme, libre de fisuras, poros y corrosión. Base: de polipropileno, conexión Luer Lock firmemente sellada, superficie uniforme. Protector: polipropileno de grado médico, translúcida que cierra a la presión, identificable con código de color, estéril, descartable.
12-745-9	Aguja hipodérmica No. 23 G, 1"	Cánula: 0,6 mm x 25 mm, de acero inoxidable, punta afilada recta biselada o tribiselada, siliconada, superficie uniforme, libre de fisuras, poros y corrosión. Base: de polipropileno, conexión Luer Lock firmemente sellada, superficie uniforme. Protector: polipropileno de grado médico, translúcida que cierra a la presión, identificable con código de color, estéril, descartable
12-745-18	Aguja hipodérmica No. 24 G, 1"	Cánula: 0,55 mm x 25 mm, de acero inoxidable, punta afilada recta biselada o tribiselada, siliconada, superficie uniforme, libre de fisuras, poros y corrosión. Base: de polipropileno, conexión Luer Lock firmemente sellada, superficie uniforme. Protector: polipropileno de grado médico, translúcida que cierra a la presión, identificable con código de color, estéril, descartable.

Dispositivos médicos esenciales para diagnóstico in vitro DMDIV hipotiroidismo congénito neonatal		
Código ECRI	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
14-183-1	Tubo para microrecolección de sangre sin anticoagulante (Tapa roja)	Tubos de plástico de 1 mL, poseen tapón de seguridad de color rojo y etiquetado de identificación de paciente. No contiene anticoagulante. Estéril y descartable.
16-380-1	Lancetas automáticas	Punta metálica, de acero inoxidable, protector plástico, posee un sistema retráctil. Dimensiones 2,0 mm x 1,5 mm. Diseño ergonómico.
19-865-2	Reactivos/kits para tamizaje neonatal hipotiroidismo congénito	Inmunoensayo tipo sandwich. El kit contiene: placa recubierta de 12 tiras x 8 pocillos, tarjeta con calibradores y control en sangre seca, solución <i>buffer</i> o tampón, suero de Carnero, conjugado, sustrato, <i>buffer</i> o tampón sustrato e inserto (instrucciones de uso). Almacenar a una temperatura entre 2-8 °C o según lo establecido por el fabricante. Período de vida útil, según consta en el certificado de registro sanitario.
19-865-1	Reactivos/kits para determinación de TSH	Inmunoensayo tipo sandwich. El kit contiene: calibrador, enzima, pocillos de reacción, solución de lavado, entre otras sustancias, e inserto (instrucciones de uso). Almacenar a una temperatura entre 2-8 °C o según lo establecido por el fabricante. Período de vida útil, según consta en el certificado de registro sanitario.
19-111-1	Reactivos/kits para determinación de T4 libre	Inmunoensayo competitivo. El kit contiene: calibrador, enzima, pocillos de reacción, solución de lavado, sustrato, solución de parada, entre otras sustancias e inserto (instrucciones de uso). Almacenar a una temperatura entre 2-8 °C o según lo establecido por el fabricante. Período de vida útil, según consta en el certificado de registro sanitario.
19-110-1	Reactivos/kits para determinación de T4 total	Inmunoensayo competitivo. El kit contiene: calibrador, enzima, pocillos de reacción, solución de lavado, solución de parada, entre otras sustancias e inserto (instrucciones de uso). Almacenar a una temperatura entre 2-8 °C o según lo establecido por el fabricante. Período de vida útil, según consta en el certificado de registro sanitario.

Dispositivos médicos esenciales para diagnóstico in vitro DMDIV hipotiroidismo congénito neonatal		
Código ECRI	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
19-976-1	Reactivos/kits control para hormonas tiroideas	Preparado a partir de suero humano liofilizado con niveles de hormonas tiroideas en el rango normal. Almacenar a una temperatura entre 2-8 °C o según lo establecido por el fabricante. Período de vida útil, según consta en el certificado de registro sanitario.
16-822-1	Puntas amarillas para pipetas	De polipropileno, estériles, disponibles en bolsa o en racks, capacidad de 1 a 200 uL.
16-822-2	Puntas azules para pipetas	De polipropileno, estériles, disponibles en bolsa o en capacidad de 1 a 2.000 uL.

Equipos biomédicos para el uso con DMDIV hipotiroidismo congénito neonatal		
Código ECRI	Nombre genérico	Especificaciones técnicas
15-166	* Pipetas automáticas de volumen variable	
18-625	* Analizador para inmunoensayos	

* El analizador para inmunoensayos y las pipetas automáticas de volumen variable se encuentran en el grupo de equipos biomédicos; sin embargo, merece mencionarlos en razón de que existen dispositivos médicos utilizados con el equipo para el diagnóstico de hipotiroidismo.



ISBN 978-9942-07-952-7



9 789942 079527

