



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**



00005197

**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.


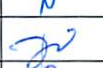



**Art. 4.-** De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Dirección Nacional de Primer Nivel de Atención en Salud, Dirección Nacional de Hospitales, Dirección Nacional de Centros Especializados y a la Dirección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

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO a,

28 NOV. 2014

  
Carina Vance Mafla  
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 aprobada	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	





00005197



Ministerio  
de **Salud Pública**

2014

# Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito

## Guía de Práctica Clínica

*Handwritten signatures and initials:*  
MSP  
✓ [Signature]  
[Signature]

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](http://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 2014  
ISBN xxx x xxxxxx xxx



Los contenidos son publicados bajo Licencia de Creative Commons de “**Atribución-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.

Como citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública. *Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito (HC): Guía de Práctica Clínica (GPC)*. Programa Nacional de Genética y Dirección Nacional de Normatización, 1ª Edición, Quito, Ecuador, 2014. Disponible en: <http://salud.msp.gob.ec>



**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 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. Edgar 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

*[Handwritten signatures and initials]*

## **Contenidos**

1. Descripción general de la guía
2. Clasificación CIE-10
3. Preguntas que responde esta guía
4. Introducción
5. Justificación
6. Propósito
7. Objetivos
8. Evidencias y grados de recomendación
9. Resumen de las recomendaciones
10. Recomendaciones y Evidencias
  - 10.1 La importancia y eficacia de un programa nacional de tamizaje del HC
  - 10.2 Objetivo, Metodología y Notificación de los Resultados del Tamizaje del HC
  - 10.3 Diagnóstico definitivo del HC e inicio del tratamiento
  - 10.4 Valoración de la severidad del HC
  - 10.5 Estudios para determinar la causa del HC
  - 10.6 Exploración de malformaciones congénitas
  - 10.7 Tratamiento farmacológico del HC
    - 10.7.1. Comienzo del tratamiento
    - 10.7.2. Forma de administración de la levotiroxina
    - 10.7.3. Objetivos del tratamiento farmacológico
  - 10.8 Seguimiento y monitorización del niño con HC
  - 10.9 Complicaciones y secuelas
  - 10.10 Criterios de referencia
  - 10.11 Re-evaluación de la función tiroidea para distinguir entre HC permanente y transitorio.
  - 10.12. Aspectos genéticos y moleculares del HC
  - 10.13. Prevención del HC (recomendaciones para la mujer antes y durante el embarazo)
11. Abreviaturas
12. Referencias bibliográficas
13. Anexos



## 1. 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, gerencia y 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	<p>Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE, a partir de las siguientes GPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Butler G; on behalf of ESPEPES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. <i>European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab.</i> 2014;99:363–384.</li> <li>- Zanini LM, Teruko E, Nogueira CR, Silva GM, Ribeiro PK, Leal M, Nesi-França S, Vieira SE. <i>Congenital hypothyroidism: recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab.</i> 2013; 57(3):184-92.</li> <li>- Instituto Mexicano de Seguridad Social. <i>Tratamiento del hipotiroidismo congénito neonatal. Guías de Práctica Clínica.</i> México, Gobierno Federal: 2012.</li> <li>- Rastogi MV, LaFranchi SH. <i>Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis.</i> 2010;5:17.</li> <li>- Grupo de trabajo. <i>Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo</i></li> </ul>

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



	<p><i>Congénito. Santiago de Compostela: Conselleria de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC.2008/01.</i></p> <p>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.</p>
Validación	<p>Validación del protocolo de búsqueda y GPC a adaptarse  Método de validación GPC: revisión por pares (peer-review)  Validación Interna: Dirección Nacional de Normatización y PRONAGE</p>
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 y propósitos y tratamiento de esta patología.
Actualización	A partir de la fecha de edición cada 2 años, o según el avance científico en el tema.

## 2. Clasificación CIE-10

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

## 3. Preguntas que responde esta guía

### Acerca del HC

- ¿Qué es el HC y cuál es su prevalencia?
- ¿Por qué es importante ésta 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 con un caso que tiene 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 fármaco, dosis, forma de administración y 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 re-evaluación 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?

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

## 4. 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<sup>1</sup>. Existen diferencias regionales y étnicas en la prevalencia de HC. El HC es más frecuente en mujeres (2:1) y en niños con síndrome de Down<sup>2</sup>. 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. El HC 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 (dishormonegénesis). El HC central es infrecuente, con una prevalencia reportada que varía entre 1 por cada 20.000 a 50.000 recién nacidos<sup>3</sup>. La disgenesia tiroidea es usualmente un desorden esporádico<sup>4</sup>. Los errores en la síntesis de hormonas tiroideas tienen un carácter hereditario de tipo autosómico recesivo y la forma más frecuente resulta de un defecto en la actividad de la peroxidasa tiroidea<sup>5</sup>. Causas infrecuentes de HC incluyen mutaciones en el transportador celular de hormonas tiroideas (transportador monocoxilasa 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<sup>6</sup>. Esto probablemente se debe al paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas que protegen al feto hipotiroideo<sup>7</sup>.

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 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 3 y 6 meses de vida, el CI promedio era de 71 (rango 35-96) y si comenzaba después del 6to mes, el CI promedio era de 54 (rango 25-80)<sup>8</sup>. Un análisis reciente de varios estudios encontró que, comparado con niños que comenzaron el tratamiento más de 1 mes después del nacimiento, aquellos que lo hicieron antes tuvieron en promedio un CI mayor en 15.7 puntos <sup>9</sup>.

La dificultad para su detección clínica sumado 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, Norte América, Japón, Australia y partes de Europa Oriental, Asia, América del Sur y América Central<sup>10-13</sup>. En el Ecuador, el programa nacional de tamizaje neonatal comenzó a operar en el año 2012<sup>14</sup>.

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<sup>15</sup>. 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.

## 5. 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 conforma 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 contra referencia de los pacientes con HC.

La finalidad de esta GPC es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible, con la intención de estandarizar las acciones nacionales en relación a:

*Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature and a smaller one with a checkmark.*

- 1) Tamizaje del HC y detección de casos sospechosos de HC
- 2) Transmisión de los 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, contribuyendo de esta manera 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.

## **6. 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.

## **7. Objetivos**

- 1) Establecer las acciones y 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 contra-referencia 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.



## 8. 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 elaborada por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica*, publicado a comienzos del año 2014<sup>16</sup>. Estas Guías han 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, Norte América, Asia-Pacífico, Japón, Latinoamericana, Australasia y de la India. El presente documento "Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito: Guías de Práctica Clínica" 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<sup>17</sup>.

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 beneficioso para el paciente; 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)<sup>16</sup>.

Chap.  
AS  
✓  
Chap.



## **9. Resumen de las recomendaciones**

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

#### **Recomendaciones**

1. La detección y el tratamiento tempranos del HC tan sólo 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 ésta 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/⊕⊕⊕).

### **9.2 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 2do y 5to 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, aún 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/⊕).

### 9.3 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 a 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/⊕⊕⊕).

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top and a smaller one at the bottom right.

#### **9.4 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 en base a 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 en base a 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 ug/Kg/día) (1/⊕⊕).

#### **9.5 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 <sup>99m</sup>Tc y ecografía tiroidea. También puede ser útil medir tiroglobulina en suero (2/⊕⊕).
2. La realización de los estudios para conocer la causa del HC nunca debería demorar el inicio del tratamiento (1/⊕⊕).

#### **9.6 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/⊕⊕⊕).



## 9.7 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 2 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 mcg/kg/día (1/⊕⊕).

#### 9.8 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 colocada 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, a tiempo de la administración de LT4, una vez que interfieren con su absorción (1/⊕⊕⊕).

#### 9.9 Objetivos del tratamiento

1. Las metas a 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 mcg/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 a alcanzar en los primeros tres años de vida son de 10 a 16 mcg/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/⊕⊕).

## 9.10 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, a más 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 2 semanas después de iniciado el tratamiento con LT4 se haga la primera determinación de TSH y T4T o T4L. Esta frecuencia de determinaciones (cada 2 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, con esmero de los profesores y médicos en la detección de problemas de atención y trastornos de aprendizaje (1/⊕⊕⊕).
8. A los niños con HC se les debe evaluar su capacidad auditiva entre el 2° y 3° mes de vida y también cuando se evidencie dificultad en la audición y al momento de ingresar a la educación escolar momento en que debe hacerla un especialista (2/⊕⊕).

### 9.11 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/⊕⊕⊕).

### 9.12 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 encuentran datos que sugieran un retraso del desarrollo. (2/⊕)

### 9.13 Re-evaluación de la función tiroidea para distinguir entre el HC permanente y transitorio

#### Recomendaciones

1. Se recomienda la re-evaluación de la función tiroidea a partir de los 3 años de edad de los pacientes diagnosticados de 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 anti tiroideos 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 re-evaluación de la función tiroidea de un niño con diagnóstico previo de HC debe suspenderse la administración de LT4 por 4 a 6 semanas, después de las cuales se determinarán los niveles de TSH y T4L o T4T y de anticuerpos anti tiroideos (1/⊕⊕).
3. Si se confirma el diagnóstico puede iniciarse una investigación para conocer la causa del HC (2/⊕⊕).
4. No se recomienda la re-evaluación de la función tiroidea en los pacientes diagnosticados de HC en quienes se identificó como causa de la disfunción tiroidea disgenesia glandular o procesos disenzimáticos y en aquellos que luego del primer años de vida presentaron niveles de TSH > 10 mU/L, probablemente debido a una dosis insuficiente (1/⊕⊕⊕).

#### **9.14 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, en base a la historia familiar y la causa del HC. 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/⊕⊕).

#### **9.15 Prevención del HC**

##### **Recomendaciones para la mujer antes y durante el embarazo**

1. El hipotiroidismo materno debe ser evitado. Si la madre fue diagnosticada de hipotiroidismo antes del embarazo, la dosis de hormona tiroidea debe ser calibrada, antes del embarazo o en las primeras semanas del embarazo, 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. 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 4 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/⊕⊕).

## 10. Recomendaciones y Evidencias

### 10.1. 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 ésta 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 en base a síntomas o signos rara vez se puede hacer antes de las seis semanas.<sup>6</sup> Antes del establecimiento de programas de tamizaje no era inusual que el diagnóstico se hiciera pasado el tercer mes de vida inclusive en países con un buen sistema de salud pública<sup>18</sup>. En los países con programas en funcionamiento prácticamente todos los niños con HC son diagnosticados a través del tamizaje neonatal<sup>19</sup>. Los programas de tamizaje neonatal del HC han demostrado ser la forma más efectiva de prevenir el retardo mental debido a esta enfermedad <sup>20</sup>.

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.<sup>21-23</sup> En la región andina del Ecuador, un estudio piloto de tamizaje del HC realizado a mediados de la década de los 80 del siglo pasado en comunidades que tenían deficiencia de yodo encontró una prevalencia de HC varias veces mayor a la reportada en países desarrollados <sup>24</sup>.

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

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 <sup>27</sup>. 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 <sup>28</sup>.



## 10.2. 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 2 y 5 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, aún 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<sup>1</sup>. El HC central es infrecuente<sup>3, 29</sup>. 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 esta 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<sup>30</sup>. 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<sup>1,31,32</sup>. La mayoría de programas en la actualidad emplean esta prueba para la detección del HC<sup>19</sup>.

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<sup>19</sup>. Por ésta 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<sup>33</sup>.

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 sólo de un lado. Una muestra con cantidad insuficiente de sangre puede resultar en un resultado falso negativo. La colocación de dos gotas en el mismo círculo también causa resultados inválidos<sup>1</sup>.



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 <sup>34</sup>.

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 <sup>35-39</sup>. 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 2<sup>da</sup> y 6<sup>ta</sup> 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<sup>1</sup>.

Algunos recién nacidos con HC no son detectados por el programa de tamizaje<sup>40</sup>. La mayoría de estos casos se deben 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 para-médico deben estar familiarizados con los principales síntomas y signos del HC y solicitar pruebas tiroideas ante cualquier sospecha clínica, aún 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 <sup>41</sup>. En la región andina ecuatoriana la hernia umbilical es frecuente en niños normales y no tiene mucho valor diagnóstico<sup>24</sup>.





## 10.3 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 3 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 postnatal 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 semana de edad disminuyen hasta los niveles que se observan normalmente en la infancia<sup>19,42</sup>. 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)<sup>19</sup>; 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<sup>1,12,43</sup>. 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 tendrán HC confirmado<sup>16</sup>.

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<sup>1,12,43,44</sup>. Un diez por ciento de HC confirmados tiene valores de TSH en este rango<sup>1</sup>.

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 semana de vida. A esta edad, el valor de TSH en el límite alto del rango normal es aproximadamente 10 mU/L<sup>6</sup>.

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<sup>19</sup>. 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 ug/dL<sup>33</sup>.

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<sup>19</sup>.

Algunos neonatos con elevación de TSH a 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, que deberán recibir tratamiento, no se 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<sup>1</sup>.



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<sup>45-47</sup>; b) exposición fetal a anticuerpos maternos bloqueadores del receptor de TSH (TRBAbs); el efecto puede durar hasta 3-6 meses luego del nacimiento y disminuye a medida que los niveles de los anticuerpos maternos bajan<sup>48,49</sup>; c) exposición fetal a drogas anti tiroideas; su efecto dura de pocos días a 2 semanas postparto; d) exposición materna a yodo, como la amiodarona, que administrada a la madre puede producir hipotiroidismo transitorio en el recién nacido; este efecto puede durar hasta 4-5 meses y puede ocasionar problemas neurológicos en el niño no tratado<sup>50</sup>. 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<sup>51</sup>.

Una vez que 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 en 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 4 días de vida y entre la segunda y cuarta semanas se muestran en la Tabla 1<sup>19</sup>.

**Tabla 1**  
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<sup>19</sup>.



## 10.4. 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 en base a 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 en base a 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 ug/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, en base al cuadro clínico, al análisis de la maduración ósea, los niveles séricos de T4 o T4L al momento del diagnóstico y al 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  $> 2.5$  ug/dL no tuvieron ninguna manifestación de hipotiroidismo comparado con el 33% de aquellos con niveles  $< 2.5$  ug/dL <sup>41</sup>.

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 retaso de la maduración ósea, como persistencia de la fontanela posterior, fontanela anterior grande o sutura sagital muy separada se considera que reflejan un HC severo con hipotiroidismo intrauterino, un factor relacionado con el coeficiente intelectual alcanzado <sup>52,53</sup>.

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 <sup>54</sup>.

Los casos de HC por agenesia tiroidea, hipoplasia severa de la tiroides o defecto completo de organificación con bocio provocaran un hipotiroidismo primario severo



una vez que la capacidad de la tiroides para sintetizar tiroxina estará muy afectada.

Se ha reportado una relación entre los niveles de tiroxina sérica al momento del diagnóstico y la probabilidad de un desarrollo neuro-cognoscitivo normal en niños con HC y se ha propuesto una escala de severidad del hipotiroidismo neonatal en base a la concentración sérica de tiroxina libre<sup>16,55</sup>.

## **10.5 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 <sup>99m</sup>Tc y ecografía tiroidea. La gammagrafía puede hacerse hasta 7 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 re-evaluados 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<sup>19</sup>.

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)<sup>56</sup>. 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<sup>1</sup>. Los niños con una tiroides de tamaño normal o aumentado serían candidatos a ser re-evaluados a los 3 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<sup>1</sup>.

Estudios diagnósticos opcionales son: ecografía tiroidea, gammagrafía tiroidea con tecnecio (<sup>99m</sup>Tc), yodo 131 (<sup>131</sup>I), yodo 123 (<sup>123</sup>I) y tiroglobulina sérica<sup>33</sup>. El yodo 123 es el isótopo de elección por que expone al paciente a menos radiación pero no está disponible en el Ecuador. El <sup>131</sup>I expone a una cantidad de radiación 100 veces mayor que el <sup>123</sup>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 <sup>99m</sup>Tc es la mejor prueba para el diagnóstico de tiroides ectópica<sup>57</sup>. 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<sup>1,19</sup>. 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<sup>12</sup>. La principal limitación de la ecografía es su baja sensibilidad para la detección de una tiroides ectópica, la causa más frecuente de HC<sup>1,58</sup>. 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<sup>59</sup>. En centros con experiencia, éste podría ser el examen de elección para la investigación inicial de la causa del HC<sup>1</sup>. Una forma de aproximarse a la investigación de la causa del HC sin utilizar isotopos radioactivos se exhibe en la Figura 1.

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 re-evaluados a los tres años, cuando es seguro suspender temporalmente el tratamiento con levotiroxina, para determinar si el hipotiroidismo es o no permanente<sup>1</sup>.

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<sup>1,12,16</sup>.

#### 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/indetectable	Disminuida/indetectable	Disminuida
Tiroglobulina sérica	Baja/ ausente	Detectable/normal	Detectable/normal/aumentada
DIAGNOSTICO	AGENESIA TIROIDEA	ECTOPIA TIROIDEA	DEFECTO DE BIOSÍNTESIS

Figura 1: Modificado de Grueters-Kieslich A<sup>33</sup>.

## 10.6 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<sup>2,61,62,63</sup>. No está claro, sin embargo, si deben realizarse exámenes de forma sistemática para la detección de malformaciones congénitas, aparte de una cuidadosa exploración física<sup>16</sup>.

Se ha reportado una frecuencia diez veces mayor de pérdida auditiva en niños con HC, un factor que puede ocasionar dificultades con el desarrollo del lenguaje<sup>11,64</sup>.

## 10.7 Tratamiento farmacológico del HC

### 10.7.1. Inicio del tratamiento

#### Recomendaciones

1. El tratamiento del HC debe iniciarse con LT4 tan pronto como sea posible e idealmente antes de las 2 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/⊕⊕).

*[Handwritten signatures and initials in blue ink]*

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 de HC es de 10 a 15 mcg/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 (15mcg/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 mcg/día, hasta confirmar el diagnóstico y ajustar posteriormente la dosis (2/⊕⊕).

#### **10.7.2 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 colocada 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, a tiempo de la administración de LT4, una vez que interfieren con su absorción (1/⊕⊕⊕).

#### **10.7.3 Objetivos del tratamiento**

1. Las metas a 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 mcg/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 a alcanzar en los primeros tres años de vida son de 10 a 16 mcg/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 3 meses la dosis sea de acuerdo al siguiente esquema (1/⊕⊕):

Edad	Dosis de Levotiroxina
	mcg/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 pre-existentes, 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 deydodasas 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

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*

nucleares en el sistema nervioso se produce in situ a partir de T4, más que de la T3 de origen plasmático<sup>65,66,67</sup>.

El inicio temprano del tratamiento del HC con LT4, dentro de las 2 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 del desarrollo psiconeuromotor<sup>8,68-71</sup>.

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

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 mcg/kg/día y aún mayores. El uso de dosis de inicio menores a 10 mcg/kg/día de LT4 en el HC puede provocar deficiencias de desarrollo psiconeuromotor<sup>73-79</sup>.

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.<sup>80,81</sup> 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 mcg/día en neonatos a término hasta verificar el diagnóstico y ajustar la dosis en etapas posteriores<sup>43,82</sup>.

Con un porcentaje de absorción normal, la vida media de la LT4 es de aproximadamente 7 días y puede ser administrada en dosis única cada día<sup>1</sup>.

Cuando se inicia con una dosis estándar elevada de 50 mcg/día, se alcanzan habitualmente niveles normales de T4 en tres días y de TSH en dos semanas<sup>81,11</sup>.

La administración de LT4 en niños con HC y procesos neurológicos o cardíacos implica riesgo de complicaciones severas<sup>83,84</sup>.

La biodisponibilidad de LT4 puede verse afectada por múltiples factores: consumo de alimentos con diversos componentes orgánicos (vbg. 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<sup>61,85,86</sup>.

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 <sup>86</sup>.

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 <sup>81,89,90</sup>.

Dosis excesivas de LT4 por tiempo prolongado, que provoquen niveles suprimidos de TSH, pueden determinar complicaciones: craneosinostosis y alteraciones conductuales en el niño <sup>91,92</sup>.

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 3 meses <sup>93</sup>.

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 <sup>1,42</sup>.

## 10.8 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, a más 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 éstos 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 4 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 2 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 6 meses de edad  
Cada dos (2) meses entre los 6 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 de 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, con esmero de los profesores y médicos 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 2° y 3° 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 3 años de edad en los niños con HC (2/⊕⊕).
17. Se recomienda que en algún momento de la vida pre-escolar 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 el 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<sup>14,94,95</sup>.

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

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

En algunos pacientes con HC adecuadamente tratados se pueden presentar, en edad escolar, déficit moderado en el desempeño cognitivo, así como de habilidades motoras, de lenguaje y aprendizaje<sup>68,98</sup>.

Se han descrito episodios de hipercalcemia, por hipersensibilidad a la vitamina D, en las primeras semanas de tratamiento con LT4 en niños con HC <sup>99,100</sup>.

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 desarrollo del lenguaje y en la interacción social <sup>101-103</sup>.

Se han descrito una asociación mayor a la esperada de problemas visuales en niños con HC <sup>104</sup>.

## **10.9 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. Se recomienda el control cuidadoso de peso y su relación con la talla de los niños con HC y la promoción, en ellos y en sus padres, de estilos de vida saludables (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 2 semanas de vida), la adherencia al mismo, y el cumplimiento de las metas indicadas evitando episodios de incremento o supresión de TSH <sup>105</sup>.



Cuatro o más episodios de TSH insuficientemente suprimida (mayor a 5 mU/L) después de los 6 meses de edad es la variable más importante asociada con riesgo de retraso de aprendizaje a nivel escolar<sup>74</sup>.

La causa más común de la elevación de TSH en niños con HC bajo terapéutica con L-T4 es la no adherencia al tratamiento.<sup>65</sup> 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)<sup>106,107</sup>.

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

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

## 10.10 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, y al presentarlos 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 del desarrollo
- Retraso en la adquisición de funciones
- 4. Se recomienda realizar una interconsulta neurológica a tiempo del diagnóstico de HC y cuando en la exploración periódica se encuentran datos que sugieran un retraso del desarrollo. (2/⊕)

## **10.11 Re-evaluación de la función tiroidea para distinguir entre el HC permanente y transitorio**

### **Recomendaciones**

1. Se recomienda la re-evaluación de la función tiroidea, después de los 3 años de edad del niño (1/⊕⊕).
2. Para la re-evaluación de la función tiroidea de un niño con diagnóstico previo de HC debe suspenderse la administración de LT4 por 4 a 6 semanas, después de las cuales se determinarán los niveles de TSH y T4L o T4T y de anticuerpos anti tiroideos, a más de pruebas de imagen tiroidea, una vez confirmado el HC (2/⊕⊕).
3. Se recomienda la re-evaluación de la función tiroidea de los pacientes diagnosticados de 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 anti tiroideos positivos, o con tiroides de localización normal; o de 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 re-evaluación en edades anteriores a los 3 años, como el incremento de los niveles de TSH después del año de vida sin que se relacionen 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 re-evaluación de la función tiroidea en los pacientes diagnosticados de HC en quienes se identificó como causa de la disfunción tiroidea disgenesia glandular o procesos disenzimáticos. Tampoco en aquellos que luego del primer años 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<sup>110</sup>. 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 hipotirodismo<sup>94</sup>. Es necesaria la re-evaluación de niños prematuros o severamente enfermos en quienes se instauró tratamiento con LT4 para HC<sup>111</sup>. 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)<sup>112</sup>. 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<sup>49</sup>. En los casos que se sospeche HC transitorio el proceso de re-evaluación, con protocolos diferentes a la suspensión total de LT4, se puede realizar antes de los 3 años de edad<sup>16</sup>.

## 10.12 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, en base a 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 dishormonogenesis tiroides 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 de yodinasa 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<sup>16, 113</sup>. 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)<sup>113,114</sup>.

Las técnicas de biología molecular pueden identificar la causa del HC en base a la historia familiar (consanguinidad, otros familiares con HC) y la morfología de la glándula tiroides (tiroides normal, disgenesia, bocio, defectos funcionales tiroides 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 desordenes endocrinos o no endocrinos<sup>16</sup>.

Inclusive con una búsqueda intensiva, menos del 10% de pacientes con HC tienen mutaciones en los genes que se conoce se asocian a HC y no está clara la razón de la discordancia que usualmente se observa entre gemelos monozigóticos<sup>15</sup>. En general, se recomienda realizar consejo genético solamente en casos de HC asociado a ciertas características familiares y/o a otras malformaciones<sup>16</sup>.

## 10.13 Prevención del HC

### Recomendaciones para la mujer antes y durante el embarazo

1. Se recomienda evitar el hipotiroidismo materno. Si la madre fue diagnosticada de hipotiroidismo antes del embarazo, la dosis de hormona tiroidea debe ser calibrada, antes del embarazo o en las primeras semanas del embarazo, 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 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 4 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.

*[Handwritten signatures and initials]*

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<sup>115</sup>. El feto hipotiroideo parece que se encuentra protegido por las HT maternas<sup>116</sup>. Las concentraciones de tiroxina en sangre de cordón en recién nacidos con HC debido a una incapacidad para sintetizar T4 son del 30 al 50% de las encontradas en niños normales<sup>7</sup>. 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<sup>7, 117, 118</sup>. Debido a estos mecanismos, incluso los niños con HC severo pueden tener un desarrollo cognitivo normal o casi normal siempre y cuando el tratamiento postnatal 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 en 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<sup>119-122</sup>. El hipotiroidismo materno por sí sólo, durante el embarazo temprano, puede también ocasionar una leve pero significativa alteración cognitiva en la descendencia<sup>122, 123-126</sup>.

En el primer trimestre del embarazo el nivel normal de TSH es de 0.5 - 2.5 mUI/L y hasta 3.0 mUI/L en el segundo y tercer trimestre<sup>127, 128</sup>.

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 30-50% de la dosis de levotiroxina anterior al embarazo. Esto usualmente se observa ya entre la semana 4-6 del embarazo<sup>129</sup>.

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 pre-termino, 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<sup>130</sup>.

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 un 20 a 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<sup>131</sup>.

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<sup>132</sup>. 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<sup>133</sup>.

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<sup>131</sup>.

Aún 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<sup>130</sup>. Idealmente esta suplementación debería comenzar antes del embarazo<sup>130</sup>.

## 11. 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

<sup>99m</sup>Tc: tecnecio radioactivo

Mcg: microgramos

Kg: kilogramo

LT4: levotiroxina

## 12. Referencias

1. Rose SR and Brown RS. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117:2290-2303.
2. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM et al. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects. *Am J Med Genet*. 1977; 71:29-32.
3. van Tijn DA, de VijlderJMM, Verbeeten B Jr, et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3350.
4. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9):4072-4077.
5. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M. et al. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156(5):511-519.
6. Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling M, ed. *Clinical Pediatric and Adolescent endocrinology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2002.
7. Vulsna T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Eng J Med*. 1989; 321:13-16.
8. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr*. 1972; 81:912-915.
9. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol* 2007; 20:559-578.
10. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C. et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975; 86:670-674.
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. Zanini Maciel LM, Teruko Kimura E, Nogueira CR et al. Congenital hypothyroidism: Recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Meta*. 2013; 57:184-192.
13. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito Neonatal en el Primer Nivel de Atención. México: Secretaria de Salud; 2008.
14. Programa nacional de tamizaje neonatal. Con Pie derecho. La huella del futuro. Protocolo de tamizaje metabólico neonatal. Vicepresidencia de la República. MSP. Quito. Diciembre 2011.
15. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsone D, O'leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41:575-579.
16. Léger J, Olivieri A, Donaldson M et al. European Society for Pediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:363-384.
17. Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, 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; 93: 666-673.
18. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand.* 1978; 67:1-3.
  19. Rastogi MV and LaFranchi S. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2010; 5:17.
  20. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8:104-113.
  21. Zimmermann MB, Aeberli I, Torresani T et al. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant woman and children: a 5-year prospective national study. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:388-392.
  22. Chen ZP, Hetzel BS. Cretinism revisited. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24:39-50.
  23. Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, Koibuchi N. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopment consequences. *Neurotoxicology.* 2012; 33:842-852.
  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: *Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism.* G. Medeiros-Neto and R. Maciel Ed.) ACHE. Sao Paulo. 1986, pp.261-266.
  25. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid.* 2001; 11:471-481.
  26. Fierro-Benítez R, Ramirez I, Estrella E and Stanbury J. The role of iodine intellectual development in an area of endemic goiter. PAHO Scientific Publication. 1974, No. 292. p.135.
  27. www. msp.gob.ec. Programa del Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo (DDI). Situación actual 2012. Accedido el 24 de abril del 2014.
  28. Delange F, Burgi H, Chen ZP, Dunn JT. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs. *Thyroid.* 2002; 12:915-924.
  29. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr.* 1986; 109:959-964.
  30. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM et al. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid.* 2013; 13:1069-1078.
  31. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33:S225-S233.
  32. Klein AH, Agustin AV, Foley TP Jr. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet.* 1974; 2:77-79.
  33. Grueters-Kieslich A. Screening for congenital disease. In: *Clinical Management of Thyroid Disease.* 2009. Elsevier. pp. 105-111.
  34. Kaye CI. Committee on genetics. Introduction to the newborn screening fact sheet. *Pediatrics.* 2006; 118:1304-1312.

den?  
  
  




35. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2959-2967.
36. Adams LM, Emery JR, Clark SJ. et al. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr.* 1995; 126:122-127.
37. Mitchel ML, Walraven C, Rojas DA et al. Screening very-low weight infants for congenital hypothyroidism. *Lancet.* 1994; 343:60-61.
38. Woo HC, Lizardaa, Tucker R. et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcome. *J Pediatr.* 2011; 158:538-542.
39. Rapaport R. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended an extension of newborn screening. *J Pediatr.* 2003; 143:556-558.
40. Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatr Clin N Amer.* 1997; 34:881.
41. Grant DB, Smith I, Fuggle PW. Et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child.* 1992; 56:627-632.
42. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. Normal ranges for thyroid function tests in children. *UptoDate.* April, 2014.
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. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC2008/01.
44. Guideline for the management of congenital hypothyroidism in Scotland. Department of Child Health Department of Pediatrics, Department of Biochemical genetics, National Newborn Screening Laboratory. 2010.
45. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 62:444-448.
46. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Horm Res.* 1997; 48:51-61.
47. Delange F, Dalhem A, Bourdeaux P. et al. Increased risk of hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr.* 1984; 105:462-469.
48. Brown RS, Belisario RL, Mitchell E et al. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:1005-1008.
49. Pacaud D, Huot C, Gattereau A. et al. Outcome in three siblings with antibody-mediated transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1995; 127:275-277.
50. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol.* 2004; 24:397-399.
51. Linder N, Davidovitch N, Reichman B et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr.* 1997; 131:434-439.

52. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J. et al. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res.* 1988; 24:6-8.
53. Wasniewska M, De Luca F, Cassio A. 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; 149:1-6.
54. Mirabella G, Feig D, Astzalos E et al. The effect of abnormal intrauterine thyroid hormone economies on infant cognitive abilities. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13:191-194.
55. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I. et al. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ.* 1994; 309:440-445.
56. Castanet M, Polak M, Bonalti-Pellie C. et al. Nineteen years of neonatal screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:759-764.
57. Karakok-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166:43-48.
58. Muir A, Daneman D, Daneman A, et al. Thyroid scanning ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *Am J Dis Child.* 1988; 14:214-216.
59. Ohnishi H, Sato H, Noda H. et al. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5145-5149.
60. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:557-562.
61. Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S. et al. 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; 98:785-793.
62. Kumar J, Gordillo R, Kasket FJ. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009; 154:263-266.
63. Australasian Paediatric Endocrine Group. Guidelines for diagnosis, management & follow-up of children with congenital primary hypothyroidism [monografía en Internet]. Australia: Australasian Paediatric Endocrine Group; 1999 [Citado 6 nov 2006]. Disponible en: <http://www.racp.edu.au/apeg/cph.htm>.
64. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Tratamiento del hipotirodismo congénito neonatal. Guías de Práctica Clínica. México, Gobierno Federal: 2012.
65. Brent, G. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012; 122(9): 3035-3043.



66. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003; 111:1055–1060.
67. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65:242–248.
68. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which is the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res*. 2004; 61:228–233.
69. Graters A, Liesenkötter KP, Zapico M, 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; 126:380–386.
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;136:292–297
72. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *New Engl J Med* 1987; 316: 764–770.
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; 112(4):923-30.
74. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di Maio S, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12(1):45-52.
75. Bakker B, Kempers MJ, DeVijlder JJ, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:529–537
76. Kempers MJ, van der SluijsVeer 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; 91(2):418-24.
77. Ng SM, Anand D, Weindling AM, Anand D, et al. 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 behavior. *Arch Dis Child*. 2005;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; 144:747–752.
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; 147:775–780.



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; 147:768–774.
82. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:2486–2491.
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; 130:478–480.
84. Aydin A, Cemeroglu AP, Baklan B. Thyroxine-induced hypermotor seizure. *Seizure*. 2004; 13:61–65.
85. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2004; 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;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;98:610–617.
89. Selva KA, Mandel SH, Rien L, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002; 141:786–792.
90. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid*. 2003; 13:1029–1038.
91. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996; 9(1):63–6.
92. Penfold JL, Simpson DA. Premature craniosynostosis—a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr*. 1975; 86: 360– 363.
93. Pombo M, Carvalho A, Castro-Feijoo L, Cabanas P, Heredia C, Barreiro J, Piñeiro R. Laboratorio y patología tiroidea. Libro de Ponencias del 57 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. 2008
94. Grüters 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, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65:693–697.
96. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 1997;100: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; 158:532–537.
98. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2000; 105: 515–522.

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; 109:808–814.
100. Leger J, Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, Czernichow P. Prophylaxis of vitamin D deficiency in hypothyroidism in the newborn infant [in French]. *Arch Fr Pediatr*. 1989; 46:567–571.
101. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear*. 1998; 19:339–354.
102. François M, Bonfils P, Leger J, Czernichow P, Narcy P. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. *J Pediatr*. 1994; 124:444–446.
103. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1996; 128:776–783.
104. Léger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoë JL, Larroque B. 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; 96:1771–1782.
105. Kempers MJ, et al. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in the Netherlands: Cognitive and Motor Outcome at 10 Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(3):919-24
106. Van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuys MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2654– 2661.
107. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N. Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int*. 2009; 51:126–131.
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; 22:1017–1025.
109. Oliviero U, Cittadini A, Bosso G, 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; 162:289–294.
110. Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, Triulzi F. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20–40 months. *Am J Neuroradiol*. 2002; 23:1669–1673.
111. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2004; 144:643–647.
112. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011,23:421-428.
113. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*. 2005; 42:379-389.
114. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4072-4077.
115. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A. et al. 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; 289:1171-1175.



116. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20:784–794.
117. Ruiz de Oña C, Obregón MJ, Escobar del Rey F et al. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effect of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res.*1988; 24: 588-594.
118. Kester MH, Martínez de Mena R, Obregón MJ et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab.*2004; 89:3117-3128.
119. Radetti G, Zavallone A, Gentili L et al. Fetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr.*2002; 54: 383-400.
120. Glinooer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res.* 2001; 55: 109-114.
121. Hadow JE, Palomaki GE, Allan WC et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Eng J Med.*1999; 341:549-555.
122. Fierro-Benítez R, Peñafiel W, DeGroot, L and Ramirez I. Endemic goiter and endemic cretinism in the Andean region. *N Eng J Med.* 1969; 280:296-302.
123. Lavado –Auric R, Auso E, García-Velasco JV et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1073-1082.
124. Morreal de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:3975-3987.
125. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 59:282–288.
126. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4227–4234
127. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:260.e1–e6
128. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18:267–288.
129. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004; 351:241–249
130. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543–2565.
131. 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; 10: 1606–1611



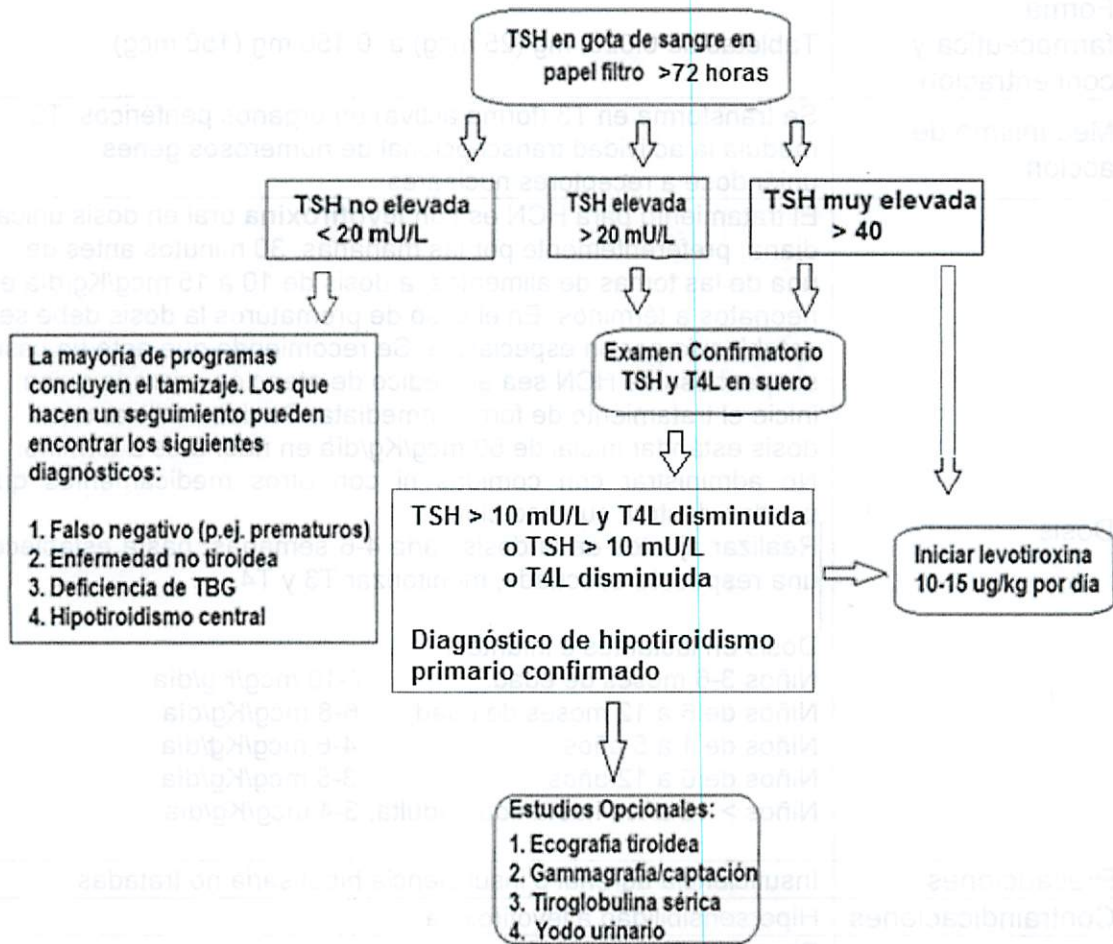


132. Glinoeer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:102–116
133. Glinoeer D, De Nayer P, Delange F et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:258–269

### 13. 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](http://www.uptodate.com). 2014.

*[Handwritten signatures and initials]*

## 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 mcg) a 0.150 mg (150 mcg)
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 <b>levotiroxina</b> 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 mcg/Kg/día en neonatos a términos. 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 mcg/Kg/día en neonatos a término. 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:</p> <p>Niños 3-6 meses de edad: 7-10 mcg/Kg/día</p> <p>Niños de 6 a 12 meses de edad: 6-8 mcg/Kg/día</p> <p>Niños de 1 a 5 años: 4-6 mcg/Kg/día</p> <p>Niños de 6 a 12 años: 3-5 mcg/Kg/día</p> <p>Niños &gt; 12 años hasta edad adulta: 3-4 mcg/Kg/día</p>
Precauciones	Insuficiencia adrenal o insuficiencia hipofisaria no tratadas.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a levotiroxina.
Efectos adversos	<p>Poco frecuentes:</p> <p>Alergias con exantemas o urticarias.</p> <p>Raros:</p> <p>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.



00005197

### 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 N° 21 G, 1"	<b>Cánula:</b> 0,8 mm x 25 mm, de acero inoxidable, punta afilada recta biselada o tribiselada, siliconada, superficie uniforme, libre de fisuras, poros y corrosión. <b>Base:</b> de polipropileno, conexión Luer Lock firmemente sellada, superficie uniforme. <b>Protector:</b> polipropileno de grado médico, translúcida que cierra a la presión, identificable con código de color, estéril, descartable.
12-745-9	Aguja hipodérmica N° 23 G, 1"	<b>Cánula:</b> 0,6 mm x 25 mm, de acero inoxidable, punta afilada recta biselada o tribiselada, siliconada, superficie uniforme, libre de fisuras, poros y corrosión. <b>Base:</b> de polipropileno, conexión Luer Lock firmemente sellada, superficie uniforme. <b>Protector:</b> polipropileno de grado médico, translúcida que cierra a la presión, identificable con código de color, estéril,

*[Handwritten signature]*  
*[Handwritten signature]*  
 11/11/20

		descartable
12-745-18	Aguja hipodérmica N° 24 G, 1"	<b>Cánula:</b> 0.55 mm x 25 mm , de acero inoxidable, punta afilada recta biselada o tribiselada, siliconada, superficie uniforme, libre de fisuras, poros y corrosión. <b>Base:</b> de polipropileno, conexión Luer Lock firmemente sellada, superficie uniforme. <b>Protector:</b> polipropileno de grado médico, traslúcida que cierra a la presión, identificable con código de color, estéril, descartable.

<b>Dispositivos médicos esenciales para diagnóstico in vitro DMDIV hipotiroidismo congénito neonatal</b>		
<b>Código ECRI</b>	<b>Nombre genérico</b>	<b>Especificaciones técnicas</b>
14-183-1	Tubo para micro recolección 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, protecto 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 buffer o tampón, suero de Carnero, conjugado, sustrato, buffer o tampón sustrato e inserto (instrucciones de uso). Almacenar a una temperatura entre 2-8°C o según lo establecido por el fabricante. Periodo 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. Periodo 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. Periodo 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. Periodo de vida útil, según consta en el certificado de registro sanitario.
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. Periodo 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 200uL.
16-822-2	Puntas azules para pipetas	De polipropileno, estériles, disponibles en bolsa o en racks, capacidad de 1 a 2000 uL.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



00005197

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

