

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA**

**“Seguimiento a los 3 años de edad de niños con
concentraciones sanguíneas de tirotopina entre 5.0 a 9.9
 μ UI/ml por tamiz neonatal y neurodesarrollo”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. NORA SELENE MARTINEZ FELIX

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**



**DRA. MARÍA AURORA RAMÍREZ TORRES
TUTOR DE TESIS**

**DRA GABRIELA ARREOLA RAMIREZ
ASESOR DE TESIS**

MÉXICO, D. F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

“Seguimiento a los 3 años de edad de niños con concentraciones sanguíneas de Tirotopina entre 5.0 a 9.9 μ UI/ml por tamiz neonatal y neurodesarrollo”

DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ

SUBDIRECTOR ACADEMICO Y DE GESTION EDUCATIVA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA “ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”

DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA “ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”

DRA MARIA AURORA RAMIREZ TORRES

MEDIDO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIDATRICA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA “ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”

DRA GABRIELA ARREOLA RAMIREZ

MEDIDO ADSCRITO DEL SERVICIO DE SEGUIMIENTO PEDIATRICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA “ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”

DEDICATORIA

*Gracias a Dios por permitirme estar con todos aquellos niños que sin ellos no fuese posible lo que soy.
Gracias por todas bendiciones que he recibido como médico y como persona*

*A mis padres por apoyarme en los momentos más importantes de mi vida (y gracias a Dios por eso).
Por estar conmigo alentándome a seguir adelante. Por su ejemplo como personas y sobre todo de ser un
estímulo para seguir preparándome.*

A mis asesores de tesis por la confianza y la paciencia que me dio para realizarla

A la vida por permitirme vivir estos momentos con todos ustedes.

INDICE

Página

Resumen	6
Planteamiento del problema	7
Marco teórico	9
Objetivos	17
Justificación	18
Hipótesis	19
Material y métodos	20
Lugar y duración	20
Universo	20
Unidad de observación	20
Muestra	20
Criterios de selección	20
Variables	21
Descripción del estudio	22
Análisis estadístico	24
Aspectos éticos	24
Recursos	24
Discusión	28
Conclusiones	30
Bibliografías	31
Anexos	35

RESUMEN

ANTECEDENTES: Se reporta en la literatura un aumento en los casos de Hipotiroidismo Congénito (HC) con una evolución transitoria ó permanente, detectados por niveles elevados de hormona liberadora de tirotropina (TSH) en el tamizaje neonatal.

OBJETIVO: Describir la evolución endocrinológica y del neurodesarrollo de recién nacidos (RN) con concentraciones sanguíneas TSH entre 5.0 a 9.9 μ UI/ml por tamiz neonatal (TN) en RN en el Instituto Nacional de Perinatología (INPerIER)

MATERIAL Y MÉTODOS: Se estudió una cohorte de 92 RN entre el período de octubre del 2006 a abril del 2007, cuyas concentraciones de TSH se encontraron entre 5.0 a 9.9 μ UI/ml tamizados por punción del talón dentro de 3-5 días de vida los cuales se les dio seguimiento por perfil tiroideo (PT) hasta los 3 años. Se valoró el índice de desarrollo de Bayley II en la escala mental (IDM) y psicomotora (PDI). Se formaron dos grupos de análisis: Grupo A n=18 RN con primer PT ≥ 5.0 μ UI/ml se les dio seguimiento y tratamiento con levotiroxina 5-7 μ g/kg/día, ó PT con TSH ≥ 4.0 ó < 5.0 μ UI/ml por más de 2 ocasiones durante su vigilancia. Grupo B n=68 RN con TSH < 4.0 μ UI/ml en el primer o segundo PT

RESULTADOS: Se excluyeron seis niños; uno falleció y cinco de los RN, las madres no aceptaron monitorización endocrina. Del grupo A, 14 reportaron gammagrafía normal y 4 con hipocaptación; de este mismo grupo; 11 requirieron continuaron con tratamiento por hipotiroidismo congénito persistente. Mientras que en el grupo control, se detectan 2 infantes a la edad de 3 años con PT con TSH > 5.0 que evolucionaron como hipotiroidismo transitorio tardío. En relación IDM y PDI, se conto con una muestra de estudio de 70 niños; excluyendo a tres con diagnostico de Síndrome Down, uno con hidrocefalia y 12 que no se localizaron. Se reporta el PDI 13/15 (86.6%) niños hipotiroideos con índice normal, y 2/15(13.0%) con índice bajo, mientras que el grupo control 45/55 (81.8%) con índice normal, y 10/55 (18.1%) con índice bajo. Referente al IDM: 12/15 (80%) niños con índice normal en el grupo de hipotiroideos vs 40/55 (72.7%) en el grupo control. Con índice bajo se reportan 3/15 (20%) en el grupo de hipotiroidismo y 15/55 (27.7%) en el grupo control.

CONCLUSIONES: se detectaron en total 21/92 (22.8%) casos con enfermedad tiroidea. Este estudio estableció el cambio de criterio para considerar positiva la prueba de TN para sospecha de HC a partir de 5.0 μ UI/ml, por lo que actualmente entran a un protocolo de confirmación de HC. En referente a neurodesarrollo el 20% de ambos grupo tuvieron IDM y PDI debajo del promedio, esto explica que si es igual para ambos grupos sea atribuible al tratamiento temprano

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el HC representa un problema de salud pública, por lo que se ha desarrollado el programa de tamizaje neonatal (TN) mejorando su confiabilidad y aumentando su cobertura.

En México, se utiliza determinación de las concentraciones sanguíneas de tirotropina (TSH) para la detección del hipotiroidismo congénito en el TN. En el Instituto Nacional de Perinatología (INPerRIER) se utilizaba hasta el año 2007 como valor de referencia en muestra de sangre fresca del talón una concentración sanguínea (nivel mayor de 10 $\mu\text{UI/ml}$ para considerar un resultado francamente positivo para sospecha de HC estando en esta situación dos o tres recién nacidos (RN) de aproximadamente 5,000 nacimientos al año; una determinación menor de 5 $\mu\text{UI/ml}$ para considerarlo francamente negativo, encontrándose en esta situación aproximadamente 4,900 RN anualmente, con lo que se descarta el problema; sin embargo de forma consistente, cerca de 100 muestras tomadas anualmente tienen concentraciones sanguíneas de tirotropina (TSH) entre 5 y 10 $\mu\text{UI/ml}$ y en el reporte oficial se consideraban negativos. Esta conducta constituía un riesgo para los neonatos, debido a que se ha demostrado en otros estudios que estos RN tienen riesgo de considerarse como falsos negativos y de ser portadores inadvertidos de hipotiroidismo transitorio ó persistente; no se conoce el comportamiento de los niños con estas concentraciones de TSH en el TN.

Con el objetivo de conocer la evolución de estos casos, con niveles de TSH en el TN entre 5.0 a 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ se inició un estudio piloto en el INPerRIER en el periodo de octubre del 2006 a abril del 2007 lapso en que se registraron 2,730 nacimientos. En este tiempo se detectaron 92 RN con niveles de TSH en el TN entre 5.0 a 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ a los cuales se les dio seguimiento.

A todos se les realizó un primer perfil tiroideo sanguíneo, aquellos con concentraciones de TSH < 4.0 $\mu\text{UI/ml}$ (n=57) se descartó problema endócrino y no se les dio tratamiento. Mientras que al resto de los neonatos se les dio seguimiento pediátrico y endocrinológico.

Es importante conocer la incidencia real del problema así como el resultado del neurodesarrollo por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuántos recién nacidos con concentraciones sanguíneas de TSH entre 5.0 y 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ por TN que ameritaron tratamiento evolucionaron a hipotiroidismo transitorio ó persistente y como es su neurodesarrollo en la edad de 3 años de vida?

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El HC es por su frecuencia, la segunda enfermedad endócrina en la edad pediátrica después de la diabetes mellitus. Con el advenimiento de los programas de tamizaje para HC cuyo objetivo fue lograr la excelencia en el desarrollo neurológico se ha logrado que el retraso mental sea prácticamente eliminado con mejoría significativa en el funcionamiento intelectual.⁴

El tamizaje para HC se ha incluido en los programas de muchos países por las siguientes razones.⁶

- La detección clínica en neonatos es prácticamente imposible, ya que sus síntomas son inespecíficos y sólo 5% son sintomáticos en el periodo neonatal
- La enfermedad puede ser tratada eficazmente con un tratamiento simple, de sustitución oral.
- Los métodos de tamizaje disponibles son simples, rápidos, confiables y accesibles.
- La relación costo-beneficio resulta positiva para la sociedad.

A finales de los años 60 y principios de los 70 se dieron los primeros avances en el TN siendo el pionero el Dr. Robert Guthrie quien en 1960 utilizó gotas de sangre total obtenidas por punción en el talón del bebé y recolectadas en un papel filtro especial (tarjeta de Guthrie), para detectar fenilcetonuria, fue hasta 1974 que Dussault y colaboradores en el programa de Quebec adaptaron el método de radioinmunoensayo (RIA) de T4 (tetrayodotironina) para usar manchas de sangre seca sobre papel filtro. Esto abrió el camino a los programas masivos de detección temprana de HC como un gran paso de la medicina preventiva con gran impacto en la salud pública mundial.⁷

El HC a nivel mundial tiene una distribución variable, con una frecuencia baja en la población europea y la más baja en la raza negra, sin embargo en la población hispana se reportan los niveles más elevados, en México es un problema de salud pública que tiene una incidencia nacional que va de 1:1900 RN.²⁸

Se refiere que en Estados Unidos de Norteamérica, la población de origen "hispano", llega a presentar hasta 5.28 casos de HC por cada 10, 000 RN (1:1 894)⁵

En México Vela y colaboradores en un estudio del 2001 al 2002, cuantificó TSH en 1, 379, 717 muestras de sangre de RN (de cordón umbilical o de talón), considerando sospechosas las muestras con TSH $10 \mu\text{UI/ml}$ para las de talón, confirmando por gammagrafía y pruebas de PT una prevalencia de $4.12 \times 10, 000$ RN, con predominancia del sexo femenino (66.84%). Se observaron variaciones estatales en la prevalencia, máxima en Quintana Roo ($8.13 \times 10, 000$ RN) y mínima en Sinaloa ($0.62 \times 10, 000$). Se encontraron 57.46% tiroides ectópicas, 35.91% agenesias tiroideas y 6.63% defectos de la función de las hormonas tiroideas.⁹

En el INPerIER el programa de TN inició en el año de 1986 como un estudio piloto y fue hasta 1990 que se lleva a cabo como un programa regular institucionalizado, lo que ha permitido incrementar la cobertura hasta el 98.8%. Siendo este un hospital de referencia con embarazos de alto riesgo, donde ocupa un lugar importante los problemas de la glándula tiroidea materna. La incidencia HC institucional en el año 2000 era de $1:1,274$ RN⁸ Lo anterior demuestra una incidencia dos a tres veces mayor que la reportada a nivel nacional; y a lo informado por instituciones como el IMSS que reporta 1 de 2,693 y el ISSSTE 1 de 3,600 hasta el año 2003.²⁸

El HC, es causado en la mayor parte de los casos por una migración incompleta, aberrante del esbozo tiroideo, lo que ocasiona una glándula ectópica sin lóbulos laterales, también conocido como nódulo tiroideo, también puede ser ocasionado por la ausencia anatómica total, parcial ó funcional de la glándula tiroides lo que ocasiona una deficiencia total ó parcial en la producción de hormonas tiroideas, la este tipo de hipotiroidismo se le define como primario, es el defecto más común y tiene una incidencia de $1/4,000$ RN, siendo más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (2:1), lo que se acentúa entre hispanos residentes en USA (3:1). El hipotiroidismo secundario es causado por deficiencia de TSH por alteración hipofisiaria resultando disminución de las hormonas tiroideas, con una incidencia de $1:30,000$ RN. Las causas pueden ser por defectos en la biosíntesis de las hormonas tiroideas, o dishormonogénesis con o sin bocio El tipo terciario es causado por disfunción

hipotalámica disminuyendo la producción de hormona liberadora de tirotrópina, su incidencia es de 1:100,000 RN.^{35,36} Los mecanismos moleculares involucrados con la diferenciación celular de la tiroides no se conocen con exactitud, no obstante se han descrito algunas mutaciones en genes involucrados con el desarrollo y crecimiento de dicha glándula como TTF1, TTF2, PAX8 y TSHR, entre otros.⁹

En el feto humano; la glándula tiroidea es el primer tejido glandular que aparece en el desarrollo embrionario, a partir de un primordio celular endodérmico localizado en la línea media en el piso de la faringe primitiva, entre el primer y el segundo arco bronquial. Es así que la glándula tiroidea a las 7 semanas de edad gestacional (SDG) alcanza su ubicación definitiva en la parte anterior del cuello. Este desplazamiento caudal se acompaña por una rápida elongación del conducto tirogloso, el cual eventualmente se fragmenta y degenera, la forma bilobulada se da a partir de el rudimento tifoideo en forma lateral. La captación de yodo y la primera evidencia de síntesis de T4 ocurre entre la semana 10 y 12 de gestación, sin embargo la hormona TSH se detecta hasta la semana 12, las concentraciones en suero de T4 libre y total aumentan progresivamente a las 12 semanas de edad gestacional. Esto es razonable si se asume que el incremento de T4 en plasma es reflejo de un progresivo incremento en la T4 secretada. Las concentraciones en suero son muy bajas o no detectables aún de las 28 a las 30 semanas de gestación, que es cuando comienzan a elevarse. Por lo tanto en las primeras horas de vida ocurren cambios dramáticos en el metabolismo de las hormonas tiroideas:

- 1) abrupto incremento de la TSH;
- 2) concentraciones de T3 en suero igualmente abruptas;
- 3) conjuntamente la T4 en suero también se eleva, pero el porcentaje de incremento de la T4 es mucho menor que para la T3 (triyodotironina).²

En condiciones fisiológicas normales al nacimiento de un RN de término existen cambios rápidos en los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas y en las concentraciones de TSH. La hormona TSH incrementa rápidamente alcanzando un pico después de los primeros 30 minutos del nacimiento: de 50-100 $\mu\text{UI/ml}$, como una respuesta al frío y a otros mecanismos aún no bien entendidos. El incremento de TSH estimula la liberación de hormonas tiroideas lo que da como resultado un aumento de T4 dos veces más alto, y de 8 veces los niveles de T3. Después viene una disminución gradual de T3 y T4 en la primera semana de vida y la TSH desciende a niveles bajos.³

Es importante mencionar una condición clínica fisiológica en el prematuro llamada hipotiroxinemia transitoria de la prematuridad donde la adaptación antes mencionada para el infante de término es diferente para el prematuro que se asocia a concentraciones inapropiadamente bajas de hormonas tiroideas para la primera semana de vida acompañada también de una elevación atenuada de los niveles de TSH por inmadurez en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (a diferencia de la hipertirotrinemia que la T4 y T3 están normales). El período en que los niveles de las hormonas tiroideas T3 y T4 son bajas es referido como hipotiroxinemia transitoria del prematuro y toma de 3 a 8 semanas antes de que los niveles de T3 y T4 alcancen los mismos niveles que los RN de término, algunos autores describen un nadir en el inicio de la segunda semana del nacimiento. Se refiere que esta condición de hipotiroxinemia es más frecuente en el prematuro extremo. Debido a los valores normalmente altas de TSH encontrados en la primera semana postnatal, se hace necesario repetir el tamiz entre la segunda y la sexta semana de vida.¹⁰ La hipotiroxinemia es transitoria y se resuelve espontáneamente, el tratamiento no es necesario a excepción que los niveles de TSH continúen elevados.

Lucas y otros autores refieren que estos RN prematuros llegan a tener de 7-8 puntos menos en las escalas de desarrollo mental y motora a los 18 meses, condición que persiste hasta la edad de los siete a ocho años.¹¹ Este problema clínico puede pasar inadvertido por el tamizaje habitual, por lo que se sugiere

siempre repetir la prueba dos semanas después en los prematuros y vigilar el desarrollo neurológico.¹²

La definición de hipertirotropinemia consiste en niveles de T4 normal pero con TSH elevada. La hipertirotropinemia también puede tener una evolución transitoria ó persistente, lo cual depende de su evolución estableciéndose como persistente cuando a los tres años se requiere continuar con tratamiento. El Hipotiroidismo transitorio y la hipertirotropinemia pueden ser condiciones difíciles de diferenciar, incluso comparten la misma etiología y dependen del tiempo para establecer su evolución, por otra parte para otros autores pueden ser términos equivalentes.¹⁵

El hipotiroidismo transitorio tiene una frecuencia de 1:40,000 RN y su definición en la literatura médica es variable, sin embargo la Academia Americana de Pediatría, en el 2006, define un protocolo de seguimiento según los resultados de TN, si el resultado de la concentración sanguínea de TSH es mayor de 40 μ UI/ml se debe de iniciar tratamiento por HC, cuando el resultado de TSH es menor de 40 μ UI/ml se debe de realizar PT sérico y valorar iniciar tratamiento según resultados, es decir; si la TSH persiste aumentada con valores de hasta 9.1 μ UI/ml y la T4 es normal no se inicia el manejo con levotiroxina, sin embargo si la TSH persiste aumentada mayor de 10 μ UI/ml de cualquier manera se debe de iniciar tratamiento.³⁷

En Estados Unidos de Norteamérica se reporta un incremento en la incidencia nacional de HC lo que motivó un taller de expertos en el tema en el 2008 reunidos en Atlanta que revisaron detalladamente las estadísticas, las definiciones y los criterios para el inicio de tratamiento para HC, dejándose en evidencia la variabilidad

en las decisiones para el registro de los hipotiroideos transitorios así como su diagnóstico definitivo. En este taller también se revisaron algunos datos demográficos de relevancia en la incidencia del hipotiroidismo como son: prematuridad, bajo peso, embarazo múltiple, raza y sexo al nacimiento.¹⁴

Se reconocen cuatro causas de hipotiroidismo transitorio:

1) Paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores de tiroglobulina (TRBAbs), 2) paso transplacentario de drogas antitiroideas administradas para tratamiento de hipertiroidismo materno, 3) deficiencia de yodo, y 4) exceso de administración de yodo. En la literatura existe controversia de iniciar tratamiento sustitutivo vs no iniciarlo, según la Academia Americana de Pediatría aporta de nuevo, lineamientos en el 2008 conclusiones que se debatieron en el taller de Atlanta en el mismo año, donde recomienda valorar iniciar tratamiento y administrarlo durante tres años, tras lo cual se puede evaluar la necesidad del tratamiento definitivo ó permanente a través de la suspensión del medicamento y la revaloración de la función tiroidea.¹⁵

Existen diferencias geográficas en el número de niños detectados con hipertirotropinemia entre Norte América (10 %) y Europa (25 %).¹⁵ En México Vela y colaboradores en estudio de 1999 al 2000 reporta que de 25, 427 muestras de TN, el 9.95% obtenidas por talón y 24.2% obtenidas del cordón umbilical presentaron hipertirotropinemia leve considerándose con concentraciones séricas de TSH mayor de 5.0 μ UI/ml; siendo en Oaxaca y Tlaxcala los estados con mayor frecuencia. Se reporta que la edad media de las madres fue de 24 años, los RN fueron en su mayoría de termino (96%) con edad media gestacional de 39 semanas y el peso de 3,223 g. según lo estipulado por la OMS refiere en poblaciones con adecuado aporte de yodo no debe de sobrepasar más del 3% de niños con hipertirotropinemia, lo cual justifica el realizar más estudios para comprobar que las madres en México tienen un adecuado aporte de yodo y esta no sea la causa de la alta incidencia de hipertirotropinemia en el RN:¹⁸

**PROPORCIÓN DE NEONATOS CON HIPERTIROTROPINEMIA
EN SANGRE DE TALÓN EN LOS DIFERENTES ESTADOS.
MÉXICO, 1999-2000**

Estado	Recién nacidos tamizados	Neonatos con hipertirotropinemia	Clasificación según los criterios del ICCIDD*
Jalisco	1286	78 (6.065 %)	Deficiencia leve
Tlaxcala	1086	123 (11.326 %)	Deficiencia leve
San Luis Potosí	759	59 (7.773 %)	Deficiencia leve
Oaxaca	1866	256 (13.719 %)	Deficiencia leve
Zacatecas	3098	290 (9.361 %)	Deficiencia leve
Global	8095	806 (9.956 %)	Deficiencia leve

ICCIDD: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

Las hormonas tiroideas son indispensables para el desarrollo cerebral y para su adecuado funcionamiento ya que intervienen en la neurogénesis, migración neuronal, formación de axones y dendritas, sinaptogénesis, mielinización y regulación de neurotransmisores específicos. La intervención de las hormonas para el desarrollo cerebral adecuado es definitiva desde la vida fetal.

En la era pre-tamizaje, antes de la década de los 80's los reportes del neurodesarrollo en el HC se caracterizaban por el predominio del retraso mental, sordomudez e hipotonía.⁹

Desde 1972 Smith y Klein, documentaron que el tratamiento sustitutivo antes de 3 meses de edad mejoraba el pronóstico para el retraso mental en los niños con HC, demostraron que el daño cerebral era irreversible si el tratamiento no era iniciado antes de los 3 meses.¹⁶

El objetivo de los programas de tamizaje es la excelencia en el desarrollo neurológico. Los reportes del seguimiento refieren que los niños hipotiroideos tratados tempranamente y con adecuado control endócrino en especial en el primer año de vida, tienen coeficientes de inteligencia equivalentes a niños sanos y normales en cohortes seguidas hasta la edad de la adolescencia en estudios controlados por edad, sexo y escolaridad, de igual manera se refiere que el crecimiento físico y la maduración ósea se ha demostrado que son iguales.

Se refiere que es determinante para el adecuado resultado a largo plazo la detección y tratamiento temprano dentro del primer mes de vida, iniciar con dosis de 10-12µg/kg/día y mantener un adecuado control endócrino sobre todo en el primer año de vida.¹

Otros autores han demostrado que los infantes con agenesia de tiroides, retraso en la maduración ósea y con niveles menores a 43nmol/L de tiroxina al momento del diagnóstico, han detectado a través de pruebas especializadas, anomalías subclínicas en la función cognitiva, habilidad visuoespacial y motora fina, atención y memoria, diferencia de 13 puntos menos en el coeficiente intelectual cuando han sido evaluados en la edad escolar y la adolescencia.¹

En el 2005, en el INPerIER se tienen antecedentes del reporte de 24 niños hipotiroideos detectados por TN comparados con un grupo control, valorados

entre los seis meses y los siete años de edad mediante el índice de desarrollo (ID) de Bailey y el coeficiente intelectual de Terman Merrill, donde se demostró también sin diferencias en el grupo de hipotiroideos tratados tempranamente, en esta serie se incluyeron nueve infantes con hipotiroidismo transitorio.²⁰

Por otra parte se tiene reporte de tres estudios realizados en infantes con hipertirotropinemia que no recibieron tratamiento con reporte normal en el desarrollo, adecuado aprovechamiento escolar y crecimiento adecuado.^{29,30,31}

Hay reportes contradictorios de la significancia clínica de la hipertirotropinemia en el periodo neonatal así como del tratamiento, algunos especialistas asumen que por definición al no reportarse hipotiroxinemia no tendrá repercusión en el desarrollo ni en el crecimiento físico, sin embargo en algunos estudios sugieren que la permanencia larga de la hipertirotropinemia usualmente termina en hipotiroidismo subclínico ó compensado y clínicamente se puede manifestar con problemas de perfil de lípidos aterogénicos, disfunción cardiaca y problemas cognitivos e infertilidad en la edad adulta.^{32,33,34}

OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer el protocolo de manejo y de seguimiento en la población de RN con niveles de TSH por TN entre 5.0 a 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ en el INPerIER

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer cuántos RN con concentraciones sanguíneas de TSH de 5.0 a 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ por TN se diagnosticaron con hipotiroidismo y conocer cuántos de estos evolucionaron a un Hipotiroidismo persistente ó transitorio a los 3 años de edad.
2. Conocer el desarrollo mental y psicomotriz de los RN que al nacimiento presentaron TN con concentraciones sanguíneas de TSH entre 5.0 y 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ tanto de los niños los que recibieron tratamiento como los que no lo recibieron por no haberse diagnosticado hipotiroidismo.

JUSTIFICACIÓN

En el INPerIER se atienden al año en promedio 5,500 nacimientos y al 100% se les realiza cuantificación de concentraciones de TSH a través de la prueba de TN, aproximadamente 1 a 2% resultan con niveles de TSH entre 5.0 a 9.9 μ UI/ml. Como se ha comentado en estos pacientes pudiera existir hipotiroidismo subclínico transitorio ó incluso persistente con riesgo de repercusión en el neurodesarrollo, por lo que el conocer el comportamiento clínico y de resultados de laboratorio y la evolución de esta población permite identificar la magnitud del problema y a la vez establecer el protocolo de seguimiento de estos RN, mejorando con ello la confiabilidad del TN en esta institución.

FACTIBILIDAD

El presente estudio fue factible debido a que en el INPerIER se cuenta con una unidad especializada de TN, que cuenta con recursos humanos de personal médico, paramédico y de laboratorio, así como un área de seguimiento pediátrico onde se realizó la valoración del neurodesarrollo de los niños de este proyecto.

HIPÓTESIS.

HIPOTESIS ALTERNA

El resultado del índice de desarrollo de Bayley II en la escala mental y psicomotriz es igual en los niños con hipotiroidismo que recibieron tratamiento vs el grupo control.

HIPOTESIS NULA:

El resultado del índice de desarrollo de Bayley II en la escala mental y psicomotriz es menor en el grupo de niños hipotiroideos vs el grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS:

DISEÑO: Ensayo clínico, no aleatorizado, prospectivo, longitudinal y comparativo.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Los RN incluidos en el estudio fueron tamizados por punción del talón entre los primeros 3-5 días de vida, los que resultaron con concentraciones sanguíneas de TSH entre 5.0 a 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ siguieron este algoritmo de valoración:

1. Se realizó un primer PT tanto al RN como a la madre, así mismo se determinaron en ambos anticuerpos antimicrosomales (antiperoxidasa tiroidea) y anticuerpos antitiroglobulina. Se recabaron los antecedentes de la madre destacando su morbilidad, y los datos clínicos del RN. (*cuadro 1*)
2. Los RN que resultaron después de este primer PT con niveles séricos de TSH menores a 4.0 $\mu\text{UI/ml}$ y que tuvieron determinación normal de los niveles de T3T y T4L, fueron dados de alta y no se indicó tratamiento. A este grupo se le citó nuevamente a los 3 años para nueva valoración de PT y neurodesarrollo. Para su análisis se integraron al grupo B (control).
3. A los RN que en el primer PT resultaron con niveles de TSH $\geq 4.0\mu\text{UI/ml}$ y niveles séricos de T3T Y T4L normales se les dio seguimiento con dos PT más con diferencia de quince días cada uno. Los que reportaron un segundo PT con TSH menor a 4.0 $\mu\text{UI/ml}$ fueron dados de alta sin tratamiento, y citados a los 3 años para nuevo PT y valoración de neurodesarrollo (incluidos en el grupo B).
4. A los RN con resultados de PT con niveles de TSH ≥ 4.0 de forma repetida se les inició tratamiento con levotiroxina a dosis de 5 a 7 $\mu\text{g/kg/día}$, diagnosticándose hipotiroidismo sub-clínico por presentar niveles séricos normales de T3T y T4L, y se enviaron a vigilancia por endocrinología pediátrica, seguimiento pediátrico, estimulación neuromotora y valoración por psicología. Habitualmente el gammagrama tiroideo con tecnecio ⁹⁹ se solicita antes del inicio de tratamiento para la confirmación del HC, pero en este estudio se realizó hasta los 2 años y medio o al tener control de esfínteres, previo a la suspensión del

tratamiento sustitutivo por 8 semanas. Incluidos en grupo A donde todos los niños recibieron tratamiento.

5. Los niños de ambos grupos de estudio fueron valorados a los tres años de vida mediante la escala de Bayley II en la escala mental y psicomotora. Esta valoración fue realizada por una psicóloga certificada en la prueba, la cual estuvo cegada respecto al grupo al que pertenecían los niños. El resultado se consideró óptimo con un puntaje >116 puntos, normal con puntaje entre 84-116 puntos y nivel bajo menor a 84 puntos.

La técnica del tamiz se realiza obteniendo la muestra de sangre total del talón del RN, lo cual se deposita en un papel filtro especial denominado Tarjeta de Guthrie, una vez seca se analiza mediante la cuantificación de la TSH por medio de la técnica de quimioluminiscencia, utilizando kits comerciales con tarjetas de papel filtro marca Schlercher Schuell Numero 903. Para la determinación de T3T, T4L y la TSH del perfil tiroideo se utilizó la técnica de quimioluminiscencia en un analizador IMMULITE 2000 TERCERA GENERACION el cual es un ensayo inmunométrico con dos sitios de unión, quimioluminiscente en fase solida.

RESULTADOS

Grupos de estudio

Se incluyeron 92 RN que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales a 18(19.5%) niños se diagnosticaron con hipotiroidismo subclínico e iniciaron tratamiento (Grupo A).

En el grupo B, resultaron 57 (61.9%) niños que con el primer PT se descartó hipotiroidismo y 17(18.4%) niños que requirieron dos o más PT para descartar el diagnóstico (Ver el *algoritmo 1*).

Solo un RN del grupo A con niveles de T3T en el primer PT resultó subnormal, lo que ameritó un segundo o tercer PT con resultados normales. En relación a T4L ningún RN en el grupo con hipotiroidismo presentó niveles séricos subnormales de esta hormona.

Cabe mencionar que después de la primera valoración, seis RN se excluyeron del estudio porque uno falleció (prematurez) y en cinco RN las madres no aceptaron el seguimiento.

Descripción de los grupos

En el *cuadro 2* se describen las características demográficas de la población estudiada: 29 RN fueron del sexo femenino y 57 del sexo masculino, 62 de término y 24 prematuros. Se aprecia que no hubo diferencias de distribución entre los dos grupos en función del sexo, ni por el hecho de ser prematuro ó de término. El peso al nacer en el grupo A fue de $2,448 \pm 896$ g, y en el grupo B fue de $2,744 \pm 825$ g. La edad gestacional fue de 36.2 ± 3.6 en el grupo A y 37.8 en el grupo B ± 3.1 sin diferencia estadística significativa.

La edad materna promedio en el grupo B (control) fue de 26.8 años y en el grupo A de 25.6 años, sin diferencia significativa. Los diagnósticos principales maternos fueron Diabetes Mellitus y Preeclampsia. Tres madres presentaron diagnóstico de hipotiroidismo, una en el grupo A y dos en el grupo B; en este último, una de ellas presentó anticuerpos anti-microsomales altamente positivos, y durante la gestación se mantuvo con manejo endocrino adecuado y concentraciones séricas de TSH normales. Una madre presentó hipertiroidismo y se incluyó en el grupo B (*cuadro 3*).

Aunque hubo casos de RN con anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-microsomales positivos, ninguno resultó importante para explicar que por ello hubieran desarrollado hipotiroidismo y requirieran tratamiento.

Con respecto a la morbilidad de los R, los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron: taquipnea transitoria del recién nacido y síndrome de dificultad respiratoria (*cuadro 4*).

Valoración endocrina.

A los niños del grupo control (B) se les realizó valoración endocrinológica por PT a los 3 años de edad, de los cuales dos niños reportaron niveles de TSH de 6.3 y 6.6 $\mu\text{UI/ml}$ respectivamente. Llama la atención que los niveles de T3T y T4L persistieron normales (T3T = 146 y 101 así como T4L 1.4 y 1.2 respectivamente en los dos pacientes). En el grupo A, un niño con TSH de 5.3 $\mu\text{UI/ml}$ y niveles de T3T y T4L normales a los 3 años de edad requirió iniciar tratamiento.

A todos los niños del grupo A se les realizó gammagrama tiroideo con Tecnecio ^{99m}, al controlar esfínteres y posterior a la suspensión del tratamiento con levotiroxina durante 8 semanas. Se reportaron cuatro estudios con hipocaptación de yodo y todos con glándula tiroidea morfológicamente normal. (*Cuadro 5*). Siete niños resultaron con niveles de TSH menor a 5 $\mu\text{UI/ml}$, los cuales se consideraron hipotiroideos transitorios y se egresaron, en el resto de los 11 niños las concentraciones séricas de TSH persistieron altas (entre 6.6 a 7.36 $\mu\text{UI/ml}$), con T3T y T4L normales, requiriendo reiniciar tratamiento, estos niños se diagnosticaron como hipotiroidismo persistente. (*Cuadro 6*).

Valoración del neurodesarrollo.

Para la valoración de la escala mental y psicomotriz de acuerdo a Bayley II se incluyeron 70 niños. Ventidos se excluyeron del estudio: cinco RN porque las madres no aceptaron seguimiento, uno falleció (prematurez), tres por diagnóstico de síndrome de Down, uno con hidrocefalia congénita, y 12 no se localizaron.

Con respecto al índice de desarrollo psicomotriz, se encontraron en el grupo A 13/15 (86.6%) niños hipotiroideos con índice normal, y 2/15(13.0%) niños con índice bajo, mientras que el grupo control (B) 45/55 (81.8%) niños con índice normal, y 10/55 (18.1%) niños con índice bajo. Sin diferencia estadística significativa (*Cuadro 8*). En el índice de desarrollo mental se encontraron 12/15 (80%) niños con índice normal en el grupo A vs 40/55 (72.7%) niños en el grupo control. Mientras que con índice bajo se reportan 3/15 (20%) niños en el grupo A y 15/55 (27.7%) niños en el grupo control, sin diferencia estadística significativa (*cuadro 9*).

DISCUSION

En el INPerIER el programa de TN se ha desarrollado mejorando su confiabilidad y aumentando su cobertura, este estudio representa el esfuerzo de la detección oportuna de HC con concentraciones sanguíneas de TSH que previamente no se habían evaluado. En este estudio se diagnosticaron 18/92(19.5%) niños hipotiroideos, de los cuales 11/92 (11.5%) tuvieron hipotiroidismo persistente, y 7/92 (7.6%) fueron hipotiroideos transitorios. Llama la atención que dos niños del grupo control, a los tres años de vida, presentaron concentraciones séricas de TSH mayor a 5.0 μ UI/ml, correspondiendo a hipotiroidismo tardío que no fue posible detectar en la etapa neonatal.

De la población estudiada, las concentraciones séricas de TSH en el PT persistían elevadas con niveles normales de T3T Y T4L, ya descrito por otros autores, discutiéndose si corresponde a hipotiroidismo vs hipertirotropinemia.¹³ En lo que si hay consenso es que los resultados corresponden a desórdenes de la función tiroidea. Vela y colaboradores en México, han encontrado hipertirotropinemia en un 9.9% de las muestras de TSH en el TN, y aunque no se ha establecido la causa, se propone como una posibilidad la deficiencia en la ingesta de yodo en las madres gestantes.¹⁸

El hecho de encontrar resultados normales de gammagramas tiroideas en 14/18 niños hipotiroideos, no descarta la causa funcional, solo de causa morfológica (agenesia o ectopia tiroidea) como se demuestra en este estudio.

En el INPerIER la incidencia de HC en el año 2000 se reportó 1:1,274 RN, y a partir de la realización de este estudio se cambio el criterio para considerar a un RN sospechoso de la enfermedad, a partir de concentraciones sanguíneas de TSH de 5.0 μ UI/ml, en comparación a lo referido por la academia americana de pediatría en el 2006,³⁷ aumentando la incidencia; en el 2009, de 1:323 RN, y en el presente año de 1:227 RN.

En este estudio la enfermedad tiroidea materna (hipertiroidismo o hipotiroidismo) no estuvo asociada a la enfermedad; igualmente no se demostró que fuera un hipotiroidismo atribuible a la presencia de anticuerpos maternos.

Otros autores sugieren que este tipo de hipotiroidismo sea más frecuente en RN prematuros, en retardo al crecimiento intrauterino y en el sexo femenino. En este ensayo clínico no se encontró ninguna relación, sin embargo hubo mayor número de casos de hipotiroidismo en el sexo masculino que en el femenino en una relación 5:1.

En la literatura se discute la necesidad de dar tratamiento a este tipo de hipotiroidismo que solo cursan con hipertirotropinemia. Algunos clínicos consideran que por tener concentraciones séricas normales de hormonas tiroideas no habrá repercusión en el desarrollo. Existen estudios de niños que con hipertirotropinemia no recibieron tratamiento, y a pesar de ello se reportan con desarrollo físico e intelectual normal en la edad preescolar, faltan estudios meta-analíticos que demuestren que hasta la edad de la adolescencia no hay diferencia significativa el iniciar o no tratamiento. En esta cohorte, no se encontró diferencias en la población de niños del grupo A tratados tempranamente vs el grupo control, alrededor del 25% para cada grupo tuvieron índice mental y psicomotriz debajo del promedio, lo que explica la posibilidad que sea atribuible a tratamiento temprano. El reporte por parte de psicología para ambos grupos se atribuyeron a ambientes familiares disfuncionales.

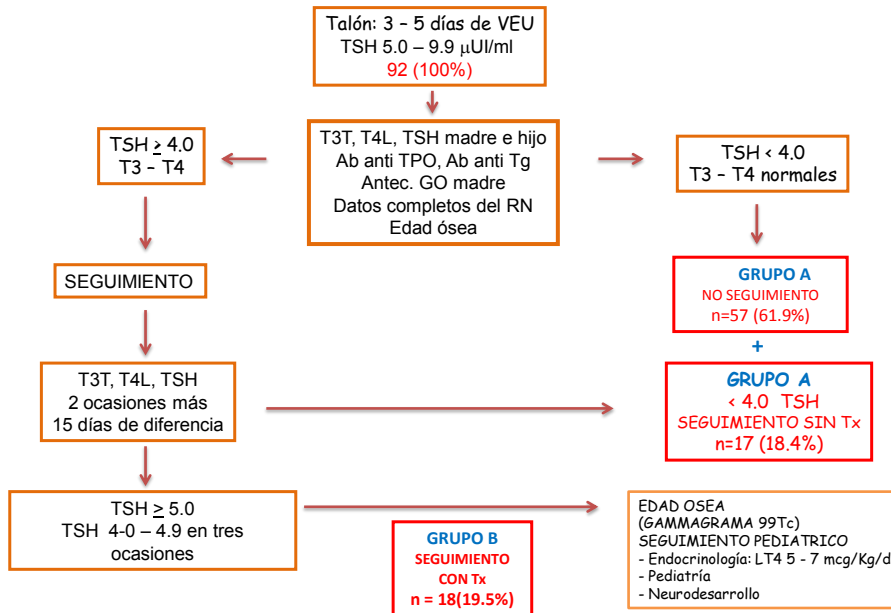
CONCLUSIONES

El estudio de niños con concentraciones sanguíneas de TSH de 5.0 a 9.9 $\mu\text{UI/ml}$ al nacer; evaluados a los tres años de edad, se detectaron en total 21/92 (22.8%) casos con enfermedad tiroidea.

Este estudio estableció el cambio de criterio para considerar positiva la prueba de TN para sospecha de HC a partir de 5.0 $\mu\text{UI/ml}$, por lo que actualmente a estos niños inician el protocolo para confirmación de diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

ANEXOS

Cuadro 1. Algoritmo de la valoración endocrinológica



Cuadro 2. Características generales de la población estudiada en función del hipotiroidismo

VARIABLES	GRUPO A n=18	GRUPO B n=68	TOTAL n=86	VALOR P
RNPT	9(50%)	15(22%)	24	NS*
RNT	9(50%)	53(77.9%)	62	NS*
Masculino	15(17.4%)	42(48.8%)	57	NS**
Femenino	3(3.4%)	26(30.2%)	29	NS**
SDG	36.2 ±3.6	37.8 ± 3.1		NS***
PESO AL NACER	2 448g ± 896g	2 744.7g ± 825g		NS***



Cuadro 3. Diagnostico materno de la población estudiada

Diagnostico materno	GRUPO A n=18	GRUPO B n=68	TOTAL n=86
Sana	7	37	44
Diabetes mellitus	2	9	11
Preclampsia	4	6	10
Hipotiroidismo	2	1	3
Hipertiroidismo	0	1	1
Lupus eritematoso sistémico	1	0	1
Otras	2	14	16

Cuadro 4. Diagnostico neonatal de la población estudiada.

Diagnostico del RN al ingreso	GRUPO A n=18	GRUPO B n=68	TOTAL n=86
Sano	3	21	24
SDR	4	20	24
TTRN	1	13	14
SAP	0	1	1
RCIU	2	4	6
Síndrome Down	2	1	3
Sepsis	1	0	1
Malformaciones	1	4	5
Otras	4	4	8



Cuadro 5. Gammagrama de glándula tiroidea de infantes con hipotiroidismo

	n=18
Normal	14(77.7%)
Hipocaptación de yodo	4 (22.2%)

Cuadro 6. Diagnostico endocrinológico a los 3 años de edad.

	GRUPO A	GRUPO B
Hipotiroidismo subclínico permanente	11(11.9%)	0
Hipotiroidismo subclínico transitorio	7(7.6%)	0

Cuadro 7: Niños que reinician tratamiento a los 3 años de edad, después de haber sido egresado durante el seguimiento endocrino.

	GRUPO A n=1	GRUPO B n=2
*TSH > 5.0mUI/ml	1	2(3.2%)



Cuadro 8. Resultado del índice de desarrollo psicomotriz de Bayley II hipotiroideo y no hipotiroideos

	Grupo A n=15	Grupo B n=55	p*
Normal	13(86.6%)	45(81.8%)	NS
Bajo	12(13.0%)	10(18.1%)	NS

*prueba exacta de Fisher

Cuadro 9. Resultado del índice mental en la escala de Bayley II en infantes hipotiroideos y no Hipotiroideos

	Grupo A n=15	Grupo B n=55	p*
Normal	12(80%)	40(72.7%)	
Bajo	3(20%)	15(27.7%)	

*prueba exacta de Fisher



ANEXO 1 (PARTE UNO)
HOJA DE CAPTURA

TAMIZ DE TSH 5.0 – 9.9 μ UI/ml Registro: _____

Tel _____ F. NAC. _____

NOMBRE MADRE: _____ EDAD _____

PATOLOGIA MOTIVO INGRESO AL INPER _____

ANTECEDENTES DEL RN

FECHA NACIMIENTO _____ VIA _____ SEXO _____ SDG _____ PESO _____

PATOLOGÍA AL NACIMIENTO _____

FECHA TAMIZ _____ DIAS TAMIZ _____ RESULTADO _____

MADRE PFT _____: T3T _____ T4L _____ TSH _____ CONDUCTA _____

FECHA 1° PFT _____: T3T _____ T4L _____ TSH _____ CONDUCTA _____

FECHA 2° PFT _____: T3T _____ T4L _____ TSH _____ CONDUCTA _____

FECHA 3° PFT _____: T3T _____ T4L _____ TSH _____ CONDUCTA _____

FECHA 4° PFT _____: T3T _____ T4L _____ TSH _____ CONDUCTA _____

ANTICUERPOS: ANTITIROGLOBULINA ANTIMICROSOMALES

MADRE: _____

HIJ@: _____

TRATAMIENTO SI() NO()

FECHA _____ DOSIS _____ RESULTADOS PT: _____

FECHA _____ DOSIS _____ RESULTADOS PT _____

FECHA EN QUE SE SUSPENDE TRATAMIENTO PARA REALIZAR ESTUDIO? _____

GAMMAGRAMA: _____

FECHA DE CITA CONTROL: _____ PT CONTROL: _____

REINICIA TRATAMIENTO: SI() NO () DOSIS: _____

FECHA DE REVALORACION: _____

EDAD ACTUAL: _____

PERFIL TIROIDEO: _____

COMENTARIO: _____



ANEXO UNO (PARTE DOS)

VALORACION NEURODESARROLLO:

EDAD ACTUAL: _____ FECHA DE VALORACION: _____

ESCALA MENTAL: _____ ESCALA PSICOMOTRIZ: _____

COMENTARIOS: _____

RECOMENDACIONES: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1 Rovet J. Congenital hypothyroidism: long term outcome. *Thyroid* 1999; 9: 741-8.
- 2 Kaplan MM. Metabolism of thyroid hormones. In: Dekker M, editor. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Marcel Dekker Inc; 1983. p. 11-35.
- 3 Klein AH, Fisher DA. Thyroid physiology in full-term and premature infants. In: Dekker M, editor. *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Marcel Dekker Inc; 1983. p. 127-35.
- 4 Marrero N. et al. Hipotiroidismo congénito; historia e impacto del tamizaje. *Rev Biomed* 2000; 11:283-292.
- 5 Toublanc JE. Comparision of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38:230-235.
- 6 Vicens-Calvet E. Cribado, diagnóstico definitivo y seguimiento del hipotiroidismo congénito. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:84-7.
- 7 Hanna CE et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 2003;10:959-64.
- 8 Granados CML. Comité del Tamiz Neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología (COTAN-INPer) México, D. F. Departamento de Análisis y Estadística.
- 9 Vela et al. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *salud pública de México.* 2004. 46(2):140-148.
- 10 Mandel JM et al. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid.* 2000;10:693-5.
- 11 Lucas A, Morley R, Fewtrell M. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *BMJ* 1996; 312: 1132-3.
- 12 Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: Rescreen or reevaluate? *J Pediatr* 2002; 140: 287-9.

13. Amnon Zung et al. Neonatal hyperthyrotropinemia: population characteristics, diagnosis, management and outcome after cessation of therapy. *Clinical Endocrinology*. 2010;(72): 264–271
- 14 Shapira et al. Future Research Directions to Identify Causes of the Increasing Incidence Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010;125(2); 64-68.
- 15 Parks et al. The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*. 2010; 125(2):54-61
- 16 Fisher DA. Screening for congenital hypothyroidism. *TEM* 1991; 2:129-33.
- 17 Rogahn J. et al. Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F86-F90.
- 18 Vela e at. Hipertitropinemia en el RN en Mexico. *Salud Publica Med*. 2003 (45); 269-276.
- 19 Connors MH et al. Transient neonatal “athyreosis” resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics*. 1986;78:287-90.
- 20 Marrero N. et al. Hipotiroidismo congénito; historia e impacto del tamizaje. *Rev Biomed* 2000; 11:283-292.
- 21 Simons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994; 71: 232-4.
- 22 Arreola G. et al. Nuerodesarrollo en infantes con Hipotiroidismo congénito. *Perinatol Reprod Hum*. 2005; 19: 141-151.
- 23 Núñez et al. Hipotiroidismo Congénito. *Pediatr* 2003; 5(2): 99-100.
- 24 American Academy of Pediatrics and American Thyroid association. newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics*. 1993;91:1203-9.
- 25 Ares S, et al. Neonatal Hypothyroxinemia: Effects of Iodine Intake and Premature Birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:1704-12.

26 Kooistra L. et al. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-9.

27 Solis JC, et al. Hipotiroidismo neonatal. *Rev Invest Clin* 2006;58(4); 318-334

28 Velazquez A. El nuevo Tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998; 55; 311-12.

29 Miki K et al. Transient infantile hyperthyrotrophinaemia. *Archives of disease in Childhood* 1989 ;64 ;1177-1182

30 Kohler B, Schnabel D, Biebermann H et al. Transient congenital hypothyroidism and hyperthyrotropinaemia: normal thyroid function and physical development at the ages of 6-14 years. *Journal of clinical Endocrinol and Metabolism* 1996;81:1563-1567

30. Cody D, Kumar Y, Ng SM et al. The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003;16:375-378

31. Tyfiel LA et al. Persistent hyperthyrotropinaemia since the neonatal period in clinically euthyroid children. *European Journal of Pediatrics* 1991; 150:308-309

32. McDermott MT et al. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:4585-4590.

33. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Journal of the American Medical Association* 2004;291:228-238

34. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, et al. Consensus statement: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of clinical endocrinologist, the American Thyroid Association, and the endocrine society. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:581-585

35 Nuñez O. Hipotiroidismo congénito. *Paediatrica.* 2003: 5(2): 93-100.

36. Nuvarte S. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J pediatr (Rio J)*, 2007;83(5);209-216.

37. Rose SR, Bronw R. Update of Newborn Screening and therapy for conegnital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006.117(6);2290-2303.