



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Instituto Nacional de Perinatología**

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDO CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO  
TRANSITORIO”**

**T E S I S**

para obtener el Título de  
**ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. BRENDA JESSICA NÚÑEZ JIMÉNEZ**

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

**Profesora Titular del Curso de Especialización Neonatología**

**DRA. CLAUDIA MONTSERRAT FLORES ROBLES**

**Asesora de Tesis y Metodológico**



**INPer**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

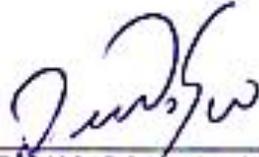
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**"PREVALENCIA DE RECIÉN NACIDO CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO  
TRANSITORIO"**



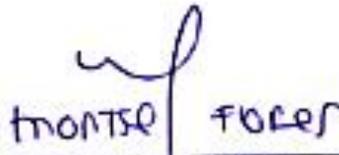
---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



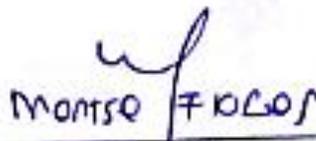
---

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DRA. CLAUDIA MONTSERRAT FLORES ROBLES**  
Asesor (a) de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**DRA. CLAUDIA MONTSERRAT FLORES ROBLES**  
Asesor (a) Metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## ÍNDICE

<b>1. Resumen del proyecto .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Marco teórico.....</b>	<b>6</b>
<b>Antecedentes históricos.....</b>	<b>6</b>
<b>Definiciones.....</b>	<b>6</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>7</b>
<b>Etiología.....</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico.....</b>	<b>8</b>
<b>Cortes de TSH en tamizaje neonatal.....</b>	<b>10</b>
<b>Hipotiroidismo congénito transitorio.....</b>	<b>10</b>
<b>Factores asociados a hipotiroidismo transitorio.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Resultados .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>26</b>

## **RESUMEN DEL PROYECTO**

**Antecedentes:** El hipotiroidismo congénito (HC) es una de las enfermedades endocrinas más comunes en edad pediátrica y puede causar alteraciones en el desarrollo cognitivo. En muchos casos, el HC es el resultado de anomalías transitorias en la función tiroidea en lugar de una disfunción permanente. La aparente mayor incidencia de hipotiroidismo congénito (HC) se debe en parte a una mayor detección de enfermedad transitoria. Esto es importante ya que algunos casos de HCT causados por factores identificables o no identificables pueden requerir solo una terapia a corto plazo de menos de tres años. La evidencia reciente sugiere que la exposición a un exceso de hormona tiroidea puede ser tan dañina como el hipotiroidismo para el desarrollo cognitivo a largo plazo.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo. Se compararon variables clínicas y demográficas entre los casos de HC transitorio versus permanente, mediante la prueba T de student para variables continuas con distribución normal o mediante la prueba de U Mann-Whitney para aquellas con distribución anormal.

**Resultados:** Se realizaron 301 tamizajes con prueba positiva (TSH >5 mUI/ml); 30 pacientes recibieron diagnóstico de HC e iniciaron tratamiento con levotiroxina. Los pacientes con HC permanente requirieron una dosis máxima de levotiroxina (LT4) mayor comparados con los casos de HC transitorio (58 ug, IC95% 38-78 versus 33.7 ug, IC95% (12-55),  $p=0.035$ ) y requirieron con menor frecuencia dosis de LT4 >50 ug (85.7% versus 16.6%,  $p=0.029$ ).

**Conclusiones:** Se identificaron como factores predictivos de HC transitorio la presencia de una TSH en suero menor al diagnóstico y una dosis de levotiroxina menor durante el tratamiento. Además, una dosis de levotiroxina mayor a 50 microgramos durante el tratamiento sugiere mayor riesgo de HCP.

## **PROJECT SUMMARY**

**Background:** Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common endocrine diseases in children and can cause alterations in cognitive development. In many cases, CH is the result of transient abnormalities in thyroid function rather than permanent dysfunction. The apparent higher incidence of congenital hypothyroidism (CH) is due in part to a higher detection of transient disease. This is important as some cases of HCT caused by identifiable or unidentifiable factors may require only short-term therapy of less than three years. Recent evidence suggests that exposure to excess thyroid hormone may be as detrimental to long-term cognitive development as hypothyroidism.

**Material and methods:** A retrospective cohort study was carried out. Clinical and demographic variables were compared between cases of transient versus permanent HC, using the Student's T test for continuous variables with normal distribution or using the Mann-Whitney U test for those with abnormal distribution.

**Results:** 301 screenings with a positive test (TSH >5 mIU/ml) were performed; 30 patients received a diagnosis of HC and started treatment with levothyroxine. Patients with permanent CH required a higher maximum dose of levothyroxine (LT4) compared to transient CH (58 ug, 95% CI 38-78 versus 33.7 ug, 95% CI (12-55),  $p=0.035$ ) and required less frequently LT4 doses >50 ug (85.7% versus 16.6%,  $p=0.029$ ).

**Conclusions:** The presence of a lower serum TSH at diagnosis and a lower dose of levothyroxine during treatment were identified as predictors of transient CH. In addition, a dose of levothyroxine greater than 50 micrograms during treatment suggests an increased risk of HCP.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Introducción:

#### *Antecedentes históricos:*

Con el desarrollo de los programas de cribado neonatal, la incidencia de Hipotiroidismo Congénito (HC) incrementó considerablemente, de 1:7000 a 1 en 3000. Previo a la era del tamizaje, el diagnóstico se retrasaba con frecuencia y solo el 10% de los niños con HC con manifestaciones graves eran diagnosticados dentro del primer mes de vida. El primer programa de tamizaje neonatal comenzó en Quebec, Canadá, en 1974. En México, el Tamiz neonatal para la detección de HC, inició en 1986. En 1996 se emitió en el Diario Oficial de la Federación la Norma Técnica no. 321 para la prevención del retraso mental producido por HC, la cual hace obligatoria la determinación de esta enfermedad en todos los RN mexicanos. (1)

En las últimas décadas, se ha observado un mayor incremento en la incidencia de HC, lo cuál ha sido atribuido a cambios en las estrategias de tamizaje, que permiten la detección de casos de HC de menor severidad, algunos de los cuáles, se trataran de casos de HC transitorio. (HCT) (2).

#### *Definiciones:*

La hormona tiroidea es fundamental para el crecimiento lineal y para la maduración de los tejidos dependientes de la tiroides, incluido el cerebro. Muchos factores fisiológicos influyen en la función tiroidea fetal y neonatal. Incluyendo la embriogénesis de la tiroides, las relaciones feto-maternas, la alteración dinámica de la función tiroidea con el nacimiento, la acción de las hormonas tiroideas, la síntesis y transporte de estas hormonas y los mecanismos que regulan la función tiroidea.

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como un defecto en la producción de hormonas tiroideas, imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales. Su defecto, en los primeros meses de vida,

originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central, a no ser que se instaure el tratamiento sustitutivo adecuado y de forma precoz.(3).

En el HCT, existe una restauración eventual de la función tiroidea normal, generalmente dentro de unos meses después del nacimiento. Este puede ser causado por una variedad de factores que incluyen deficiencia o exceso de yodo, anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH maternos o medicamentos antitiroideos, factores neonatales como restricción del crecimiento intrauterino o enfermedad crítica y formas leves de dishormonogénesis.(2).

### ***Epidemiología:***

El hipotiroidismo congénito (HC) es la anormalidad endocrina más frecuente detectada en el tamizaje neonatal, ocurre en 1:2000-1:3000 recién nacidos, es una de las causas prevenibles más comunes de retraso mental (4). Afecta con mayor frecuencia a pacientes femeninos con una relación 2:1. Se reporta un aumento 1.8 veces más en los últimos 14 años. En México se reporta una prevalencia de HC al nacimiento de 7.3 por 10,000 recién nacidos vivos (1 caso de cada 1,373 recién nacidos vivos). (5)

El aumento reciente de la incidencia se explica principalmente por los cambios en los programas de detección, con la introducción de puntos de corte cada vez más bajos para mejorar la sensibilidad. Otro cambio relevante en las sociedades modernas es el aumento del número de embarazos múltiples y partos prematuros, principalmente como resultado de las tecnologías de reproducción asistida, que se consideran factores de riesgo para las disfunciones tiroideas neonatales. (6)

### ***Etiología***

La etiología del hipotiroidismo congénito es importante para determinar la gravedad de la enfermedad y su pronóstico. Más del 95% de los casos de HC

se tratan de HC primario (HCP), el cual es ocasionado por defectos en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesias tiroideas) o por una alteración en la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis), la mayor parte de estos casos requieren terapia de por vida. La enfermedad se debe a defectos en la diferenciación, migración o crecimiento de la tiroides que dan como resultado atireosis, ectopia, glándulas hipoplásicas, mientras que 10 a 15% se deben a defectos hereditarios recesivos en la síntesis de hormonas tiroideas. (6) En México se ha reportado que el 57% de los casos detectados por tamiz neonatal se deben a ectopia tiroidea, el 36% a agenesia tiroidea y el 7% a dishormogénesis.(7)

El HC central, representa menos del 5% de los casos, con una incidencia reportada de 1:16,000 a 1:21,600 RN, secundario alteraciones a nivel hipofisario o hipotalámico; se manifiesta con niveles normales o bajos de TSH a pesar de concentraciones bajas de hormonas tiroideas.

Estudios previos estimaban que del 5% al 15% de los niños diagnosticados con HC tendrán una forma transitoria de la enfermedad, que puede ser causada por transferencia placentaria de anticuerpos maternos bloqueadores de la tiroides, deficiencia o sobrecarga de yodo materno y neonatal, o fármacos anti tiroidea maternos. Sin embargo, estudios más recientes han mostrado tasas mayores de hipotiroidismo transitorio, reportándose en hasta 66% de los casos diagnosticados (2).

#### *Diagnóstico del HC:*

El HC se detecta mediante un cribado neonatal universal, idealmente entre el 3º y 5º día de vida, lo que permite realizar las pruebas confirmatorias (perfil tiroideo) e iniciar la terapia con hormonas tiroideas durante la segunda semana de vida. Actualmente la mayoría de los programas de tamizaje a nivel mundial utilizan la medición de TSH ya que es la hormona más sensible para detectar HC primario. El punto de corte óptimo de TSH en sangre aún es controvertido. (4)

En México, de acuerdo con el lineamiento técnico de la secretaría de salud: «Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo» la detección de HC, se debe realizar mediante la determinación de TSH en gotas de sangre total recolectadas en papel filtro entre las 72 horas y los 5 días de vida. En el caso de los RN prematuros, se recomienda la toma de una segunda muestra entre las semanas 2 y 4 de vida en las siguientes circunstancias: RN pretérmino < 34 SDG, peso al nacer <2,000 g, gemelos, neonatos críticamente enfermos, con síndrome de Down u otros síndromes genéticos, transfusión de concentrados eritrocitarios o exanguino-transfusión. (8)

Las directrices de consenso de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica sobre detección, diagnóstico y el manejo de la HC recomiendan imágenes de la glándula tiroides para determinar la etiología subyacente de la HC. La gammagrafía con radioisótopos y la ultrasonografía son las modalidades de imágenes más difundidas y fácilmente disponibles. Sin embargo, ninguno es perfecto y ambos tienen inconvenientes clínicos. Aunque la gammagrafía es algo invasiva y expone al recién nacido a radiación, la ecografía de la tiroides en los recién nacidos es técnicamente desafiante y depende del operador. (4)

La gammagrafía tiroidea también puede tener inconvenientes diagnósticos, como una gammagrafía tiroidea falsa negativa debido a la transferencia de anticuerpos bloqueadores maternos al feto y una capacidad limitada para evaluar el tamaño y la morfología de la tiroides. A pesar de sus inconvenientes, la gammagrafía ha llegado a considerarse una parte importante de la evaluación inicial del HC en el intento de distinguir entre HC permanente y transitoria, generalmente se realiza antes o dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento. Sin embargo, se debe enfatizar que las imágenes de la glándula tiroides no influyen en la decisión de iniciar el reemplazo de hormonas tiroideas o para determinar la dosis y por tanto no se debe posponer el inicio del tratamiento.(9)

### ***Cortes de TSH en tamizaje neonatal:***

El programa de tamizaje de Canadá, utiliza un corte de TSH de 15 mUI/ml desde 1990; a partir del año 2001, se disminuyó el corte de TSH a 5 mUI/ml para todas las muestras tomadas después de los 14 días de vida, continuando en 15 mUI/ml para los primeros días, con ello no hubo incremento significativo en los casos más severos (disgenesias tiroideas) sin embargo, hasta el 86% de los casos leves detectados (predominantemente desórdenes funcionales) fueron HC permanentes (2).

Se ha sugerido que el aumento en los casos de HC detectados al disminuir los cortes de TSH probablemente refleja la identificación de casos de menor severidad y transitorios; muchos de ellos se presentan especialmente en la población de RN prematuros o de peso bajo al nacimiento.(10)

### ***Hipotiroidismo congénito transitorio***

Tradicionalmente, el tratamiento del HC se mantenía sin interrupción hasta los primeros 3 años de vida para asegurar el correcto desarrollo cerebral. A los 3 años algunos casos de HC eran sometidos a una reevaluación diagnóstica para determinar el carácter permanente o transitorio del HC. Esta reevaluación consistía en realizar un prueba de retiro y la medición de TSH y T4L posterior a cuatro semanas de la suspensión del tratamiento. Aquellos casos en los que la TSH <6 mUI/ml y la T4 libre normal posterior a 4 semanas de interrumpir el tratamiento, eran clasificados como HC transitorio. Si se confirma hipotiroidismo primario permanente (TSH > 10 mU/L), se debe reiniciar el tratamiento. En casos de hipertirotrópinemias con TSH entre 6 y 10 mU/L, se mantendrá la retirada del tratamiento con nueva reevaluación en 3-4 semanas(11). En los casos de HC primario, se revalúan los niños con HC eutópica o los niños en los que no se realizó prueba de imagen al nacer. En diciembre de 2020, las pautas de consenso CH de la Sociedad Europea de

Endocrinología Pediátrica (ESPE) recomendaron una posible reevaluación, incluida una prueba de la terapia con levotiroxina antes de los 3 años para aquellos niños con más probabilidades de tener una enfermedad transitoria, como aquellos con una glándula in situ (GIS), historia familiar de primer grado negativa de HC y requerimientos de dosis de levotiroxina de menos de 3 µg/kg/día a los 6 meses de edad. Esta recomendación surge con la finalidad de evitar el tratamiento innecesario a largo plazo en pacientes con HC transitorio<sup>(11)</sup>.

La práctica de la prueba temprana de la terapia con levotiroxina todavía se ha tomado con aprensión por algunos autores, dados las posibles consecuencias en el desarrollo neurológico de una prueba "fallida", así como la falta de predictores sólidos de HCT. Estas preocupaciones incluyen, entre otras, la variación en la definición de la dosis de levotiroxina asociada con HCT, tamaños de muestra de estudio más pequeños e inclusión de poblaciones específicas, como prematuridad y consideraciones geográficas. <sup>(2)</sup>

Existen reportes que muestran que en pacientes con HCT que interrumpieron el tratamiento antes de los 3 años sin supervisión médica no han demostrado ningún efecto en el desarrollo neurológico. Las consecuencias de la diferenciación tardía para las personas con HCT incluyen medicación innecesaria, análisis de sangre frecuentes, suplementos diarios de levotiroxina, seguimiento extenso y mayor uso de recursos médicos, todo lo cual podría ahorrarse si no es realmente necesario. <sup>(2)</sup>

#### ***Factores asociados a hipotiroidismo transitorio***

Varios estudios han identificado factores predictivos potenciales para HCT frente a HCP, incluidos el sexo, la edad gestacional, el peso al nacer, la prematuridad, los antecedentes familiares, el nivel de tirotropina de detección (TSH), el diagnóstico de TSH y de tiroxina libre (T4). Así como requisitos de dosis de levotiroxina. <sup>(12)</sup>

Las tasas de prevalencia de HC han aumentado en los últimos años, estudios en EUA, Irlanda y Macedonia informaron que el aumento general en la incidencia no se puede atribuir únicamente a valores de corte de TSH más bajos, por lo tanto se deben considerar factores ambientales, étnicos y genéticos. [\(13\)](#)

China, realizó un estudio retrospectivo, donde el 65% de los pacientes con HC con glándula tiroidea eutópica según las pruebas de tamizaje fueron diagnosticados como HCT. Los resultados de la proporción de HCT en estudios previos difieren del 20 al 65%. Estas discrepancias pueden ser debidas a las diferencias en los criterios de inclusión/exclusión, algunos estudios analizan a todos los pacientes, incluidos los pacientes con glándulas normalmente localizadas y glándulas tiroideas ectópicas, excluyendo a los sujetos de prematuridad o bajo peso al nacer. [\(13\)](#)

En algunos estudios de criterios de inclusión/exclusión similares al realizado en china como el de, Saba et al. [\(11\)](#) informaron una prevalencia de HCT del 54% en pacientes con una glándula normalmente ubicada. Park et al. [\(14\)](#) informaron 65%. En un estudio en Israel, 84 niños con HC con glándulas tiroideas eutópicas, 20% tenían HCT [\(9\)](#). Ashkan et al. Irán, La tasa de incidencia fue de 1: 313,66, y de los 642 casos de HC, el 66,04% tenían HC permanente, mientras que el 33,96% tenían HC transitorio. [\(15\)](#)

En 2020 la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Europea de Endocrinología (ESPE/ESE) recomienda que todos los niños con HC necesitan una reevaluación de sus pruebas de función tiroidea para distinguir HCT de HCP, donde actualiza que la reevaluación se puede hacer antes de los seis meses de edad si un niño sin diagnóstico de HCP y una glándula in situ requiere una dosis de LT4 inferior a 3 µg/kg por día en ese tiempo. Esto es importante ya que algunos casos de HCT causados por factores identificables o no identificables pueden requerir solo una terapia a corto plazo de menos de tres años. [\(4\)](#).

De acuerdo a la revisión bibliográfica algunos estudios previos sugirieron que los niños con HCT tenían niveles iniciales de TSH significativamente más bajos en comparación con aquellos con HCP. Park and Yoon et, al. Corea del sur, reportan que una dosis de levotiroxina al tercer año de tratamiento fue predictor positivo del diagnóstico de HCT, con un valor de corte de 2.86 µg/kg, que fue similar a lo reportado en estudios previos. (12).

Rabbiosi et al. Informaron que el requerimiento diario de T4 por encima de 2 µg / kg fue un predictor de HCP.(16). Del mismo modo, Lee et al. Informó que el requisito de T4 inferior a 2,76 µg / kg / día podría predecir HCT.(14). Similar a la de Shao-Hong Chen, et al; donde refieren que una dosis de levotiroxina inferior a 2,3 µg/kg a los 2 años puede servir como factor para predecir HCT en pacientes con HC con glándulas tiroideas eutópicas. (13).

Alexa Marr, et al, en Canadá, revela que aproximadamente 1 de cada 4 niños tratados por hipotiroidismo congénito tiene una enfermedad transitoria. Una dosis de levotiroxina de menos de 3 µg/kg a la edad de 1 y 2 años y de menos de 2,5 µg/kg a la edad de 3 años puede predecir HCT. En este estudio se desarrolló una puntuación de riesgo que se puede aplicar clínicamente para predecir la probabilidad de una prueba exitosa sin terapia para un paciente determinado a la edad de 1 año.(2).

## **OBJETIVOS.**

- Conocer la incidencia de Hipotiroidismo congénito transitorio y permanente en nuestro programa de tamizaje neonatal.
- Describir factores asociados con Hipotiroidismo transitorio en nuestra población
- Investigamos los resultados en pacientes que se sometieron a un ensayo de interrupción temprana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Diseño y tipo de estudio***

Se trata de un estudio de tipo cohorte retrospectivo.

### ***Población del estudio***

Se incluirán todos los casos de hipotiroidismo congénito detectados en el Instituto Nacional de Perinatología entre enero del 2018 y diciembre del 2021 mediante el programa de tamizaje metabólico institucional.

- ***Criterios de selección***

Diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito (TSH >10 mUI/ml y/o T4 libre <0.8 ng/ml)

Inicio de tratamiento con levotiroxina en los primeros 2 meses de vida

Seguimiento en nuestra institución por un mínimo de 6 meses

- ***Criterios de exclusión***

Neonatos finados durante su tratamiento con levotiroxina por cualquier causa.

Neonatos con información incompleta en el expediente electrónico para establecer su desenlace (retiro o no del tratamiento)

Neonatos con pérdida del seguimiento en nuestra institución que no puedan ser localizados.

### ***Procedimientos***

### **Programa de tamizaje institucional:**

En el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” se realiza la medición simultánea de T4 y TSH en sangre total recolectada mediante toma de sangre de talón en papel filtro entre el tercer y quinto día de vida. A los RN prematuros (<37 SDG) se les realiza una segunda toma entre las 2 y 3 semanas de vida y a los 38 SDG corregidas. Durante el periodo de estudio, el corte de TSH establecido en sangre total era de 5 mUI/ml. El corte de T4 total de 7 ug/dl (percentil 5). Todo neonato con un resultado de TSH > 5 mUI/ml es llamado para una toma de perfil tiroideo (PT) que incluye la medición de TSH, tiroxina libre (T4L) y triyodotironina total (T3).

Las concentraciones de TSH se miden en gotas de sangre total recolectadas mediante papel filtro y analizadas mediante un fluoroinmunoensayo en fase sólida utilizando la plataforma AutoDELFLIA (dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay) de Perkin Elmer. Para TSH los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo fueron 5.6 y 16.1%, respectivamente, para una TSH de 14.8 mUI/ml con una sensibilidad analítica es de 2 mU/ml La toma del PT confirmatorio se realizó mediante la técnica de quimioluminiscencia en un analizador IMMULITE 2000 de tercera generación, el cual es un ensayo inmunométrico.

### **Confirmación del diagnóstico**

De acuerdo al perfil tiroideo aquellos neonatos con TSH sérica >20 mUI/ml y/o T4L baja (<0.8 ng/ml) se clasifican como HC e inician tratamiento con LT4. Aquellos con TSH <6 mUI/ml y T4L normal, se clasifican como falsos positivos (función tiroidea normal). En aquellos RN con un resultado de TSH entre 6 y 20 mUI/ml y T4L, se les realiza un segundo 2 semanas posteriores al primero, confirmándose HC e iniciándose tratamiento con LT4 en aquellos con TSH persistentemente arriba de 10 mUI/ml.

Aquellos neonatos con HC con que durante el seguimiento no requieren incrementos de dosis de LT4, ni presentan TSH séricas >10 mUI/ml al estar

tratados con LT4 son candidatos a una prueba de retiro entre los 2 - 3 años de edad para clasificarlos como HC permanente o transitorio. A partir del año 2021 en algunos casos selectos esta prueba se realiza desde los 6 meses de edad siempre y cuando se haya corroborado una tiroides ectópica en estudio de imagen (ultrasonido tiroideo). Pacientes que requieren incrementos frecuentes de LT4 o presentan elevación de TSH  $>10$  mUI/ml durante el tratamiento con LT4 o cuenta con gamagrama tiroideo sugerente de disgenesia tiroidea son clasificados como HC permanente

Si la TSH sérica se eleva a más de 10 mUI/ml durante la prueba de retiro de tratamiento se clasifican como HC permanentes; aquellos con TSH  $<6$  mUI/ml posterior a prueba de retiro como HC transitorios y aquellos con TSH entre 6 y 10 mUI/ml posterior a prueba de retiro son clasificados como hipertirotropinemia neonatal persistente o hipotiroidismo subclínico.

#### **Recién nacidos incluidos**

Se identificarán todos los RN del programa institucional con un resultado de tamizaje positivo (TSH  $>5$  mUI/ml), en los que se haya confirmado HC con perfil tiroideo sérico confirmatorio. Se recopilaran del expediente electrónico variables demográficas tales como peso al nacer, género, semanas de gestación (SDG), presencia de patología tiroidea materna, malformaciones congénitas, embarazo múltiple, resultados de PT confirmatorio y diagnóstico final.

En todos los casos confirmados se registrara edad de inicio de tratamiento, dosis inicial de levotiroxina, dosis ponderal a los 6 meses, dosis actual, resultados de estudio de imagen, si cuenta con prueba de retiro del tratamiento, perfil tiroideo posterior a prueba de retiro y diagnóstico final (hipotiroidismo permanente, transitorio o sin clasificar).

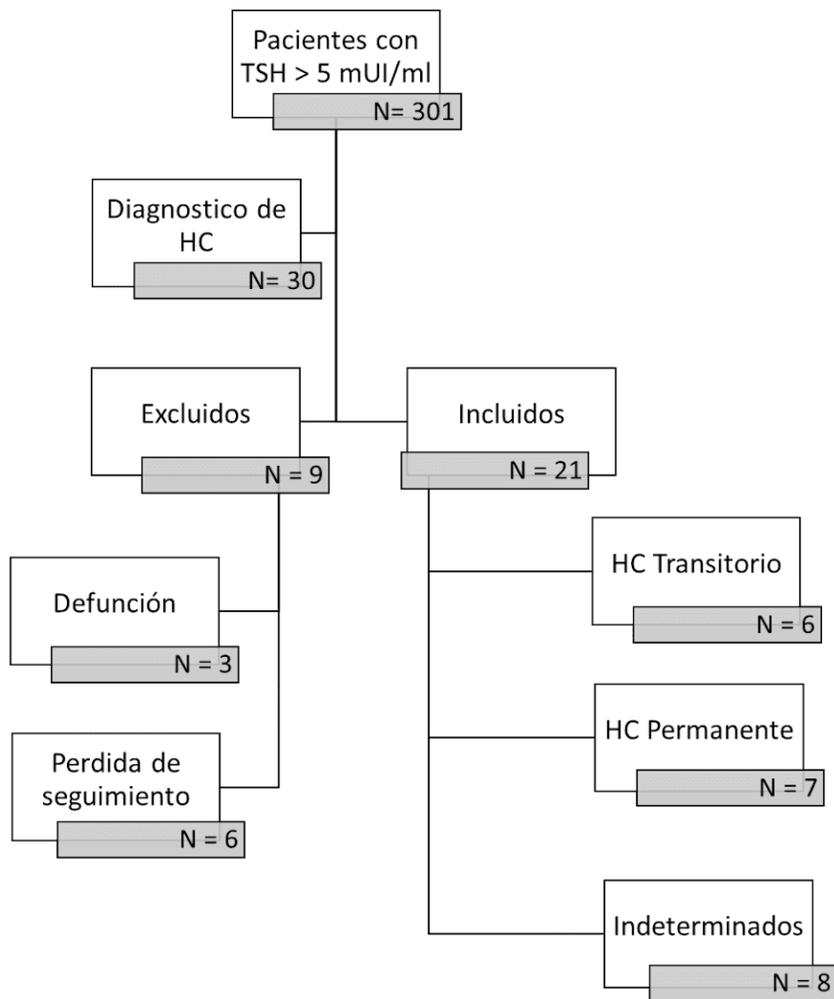
## **Análisis estadístico**

**Se realizó estadística descriptiva. Los resultados se expresaron como medias y desviaciones estándar (SD) para variables continuas o medianas y rangos intercuantiles cuando la distribución no sea normal, para variables categóricas se utilizó la cuenta numérica más el porcentaje. Se compararon variables clínicas y demográficas entre los casos de HC transitorio versus permanente, mediante la prueba T de student para variables continuas con distribución normal o mediante la prueba de U Mann-Whitney para aquellas con distribución anormal. En el caso de variables categóricas se utilizaran test exacto de Fisher o el test de Wilcoxon según sigan distribución normal o no. Se consideró significativo un valor de alfa de 0.05. Todos los análisis estadístico se realizarán con el software SPSS Statistics versión 24 y hojas de cálculo de Google Sheets.**

## **RESULTADOS**

**Durante el periodo de estudio, se tamizaron en el instituto 10,296 recién nacidos, de los cuales 301 tamizajes tuvieron una prueba de tamizaje positiva (TSH >5 mUI/ml); 30 pacientes recibieron diagnóstico de HC e iniciaron tratamiento con levotiroxina (incidencia de hipotiroidismo congénito de 1 por 343 recién nacidos). Se excluyeron 9 pacientes por los siguientes motivos: 3 por defunción, 6 por pérdida de seguimiento en nuestra institución; un total de 21 pacientes con HC fueron incluidos en el estudio, 20 pacientes con hipotiroidismo primario y 1 paciente con HC central transitorio asociado a enfermedad de Graves materna.**

Imagen 1. Resultados



La Imagen 1 describe las características de los pacientes incluidos en el estudio.

La tabla 1 describe las características demográficas de los participantes, así como los parámetros bioquímicos para el diagnóstico del HC de los RN incluidos.

<b>Tabla 1 . Características demográficas (n=21)</b>	
<b>Género, Masculino, n (%)</b>	<b>8 (38%)</b>
<b>Edad gestacional, n (%)</b>	
<b>Prematuros &lt;37 SDG</b>	<b>13 (62%)</b>
<b>Término 37-41 SDG</b>	<b>8 (38%)</b>
<b>Peso al nacer, n (%)</b>	
<1500 g	<b>6 (28.5%)</b>
1501-2500 g	<b>6 (28.5%)</b>
>2500 g	<b>9 (43%)</b>
<b>Antecedentes maternos, n (%)</b>	
<b>Enfermedad tiroidea</b>	<b>3 (14.2%)</b>
<b>Nacimientos múltiples</b>	<b>3 (14.2%)</b>
<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>5 (23.8%)</b>
<b>Días de vida al tamizaje, mediana (RIQ)</b>	<b>3 (2-14)</b>
<b>Días al inicio del tratamiento, mediana (RIQ)</b>	<b>25 (14-34)</b>
<b>Parámetros bioquímicos al diagnóstico</b>	

<b>TSH papel filtro al diagnóstico, mUI/ml, mediana (RIQ)</b>	<b>6 (5-15.1)</b>
<b>T4 papel filtro al diagnóstico, mUI/ml, mediana (RIQ)</b>	<b>9.8 (7.2-14)</b>
<b>TSH suero al diagnóstico, mUI/ml, mediana (RIQ)</b>	<b>13.9 (9.6-36.5)</b>
<b>T4L en suero al diagnóstico, mUI/ml, mediana (RIQ)</b>	<b>1.1 (0.7-1.36)</b>
<b>Dosis inicial de levotiroxina, media +/-SD, (ug/kg)</b>	<b>11.7 ± 3.1</b>
<b>SDG: Semanas de gestación. RIQ: Rango intercuartil. TSH: Tirotropina, T4: Tiroxina. T4L: Tiroxina libre</b>	

De los 21 casos de HC, hasta el momento se ha realizado prueba de retiro en 6 casos, de los cuales 5 (23.8%) fueron clasificados como HC transitorio (TSH <6 mUI/ml) y 1 (4.7%) como HC subclínico (TSH entre 6 y 10 mUI/ml); 7 casos (33.3%) fueron clasificados como HC permanente (en base a características clínicas al diagnóstico o durante su seguimiento como estudio de imagen o requerir incrementos de dosis, secundario o incrementos de TSH durante el seguimiento); finalmente, 8 casos (38%) aún no han sido reclasificados y continúan en tratamiento en espera de prueba de retiro del tratamiento.

Tomando en cuenta sólo los pacientes que han sido clasificados hasta el momento, el 38.4% de los casos de HC fueron casos transitorios (5 casos), el 53.9% fueron casos de HC permanente (7 casos) y el 7.7% (1 caso) curso con hipotiroidismo subclínico.

Se realizó estudio de imagen a 5 pacientes, de los cuales 1 se reportó con hipoplasia por USG el cual coincide con ser diagnosticado con HC permanente; los 4 restantes se reportan con USG normal (Glándula tiroidea in situ); de ellos 1 paciente diagnosticado con hipotiroidismo subclínico y los 3 restantes con hipotiroidismo transitorio.

La tabla 2, compara las características demográficas basales, así como los parámetros bioquímicos al diagnóstico y durante el seguimiento entre los casos de HC permanente y transitorio (se incluye en este último grupo un caso de hipotiroidismo subclínico al momento de la reclasificación). En cuanto a las características demográficas (género, enfermedad tiroidea materna, nacimiento múltiple, presencia de malformaciones congénitas, peso y talla al nacimiento no se encontraron diferencias entre ambos grupos. En cuanto a los parámetros diagnósticos se observó una TSH sérica inicial mayor en los casos de HC permanente. En cuanto a los parámetros terapéuticos y bioquímicos durante el seguimiento, los pacientes con HC permanente requirieron una dosis máxima de levotiroxina (LT4) mayor comparados con los casos de HC transitorio (58 ug, IC95% 38-78 versus 33.7 ug, IC95% (12-55),  $p=0.035$ ) y requirieron con menor frecuencia dosis de LT4  $>50$  ug (85.7% versus 16.6%,  $p=0.029$ ).

**Tabla 2. Comparación entre HC transitorio y permanente**

<b>Tabla 2</b>	<b>HC transitorio (n=6) **</b>	<b>HC permanente (n=7)</b>	
<b>Características demográficas*</b>			<b>p-value</b>
<b>Género (masculino)</b>	<b>4 (66.7%)</b>	<b>3 (42.8%)</b>	<b>0.592</b>
<b>Enfermedad tiroidea materna</b>	<b>1 (16.6%)</b>	<b>1 (14.2%)</b>	<b>0.73</b>
<b>Nacimiento múltiple</b>	<b>1 (16.6%)</b>	<b>1 (14.2%)</b>	<b>0.73</b>
<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>0</b>	<b>2 (28.5%)</b>	<b>0.46*</b>
<b>Peso, gramos</b>	<b>2036 (1161-2910)</b>	<b>2839 (2380-3297)</b>	<b>0.098</b>

<b>SDG</b>	<b>33 (30-39)</b>	<b>37 (35-38)</b>	<b>0.101</b>
<b>Parámetros diagnósticos</b>			
<b>TSH tamizaje, mUI/ml, mediana</b>	<b>5.15 (2.5-7.1)</b>	<b>15.5 (12.2-112.3)</b>	<b>0.101</b>
<b>T4 tamizaje ug/dl, media ± SD</b>	<b>11.9 ± 6.1</b>	<b>7.9 ± 3.9</b>	<b>0.183</b>
<b>TSH suero, mUI/ml, mediana</b>	<b>8.0 (2.4-16.5)</b>	<b>67.3 (35-320)</b>	<b>0.035*</b>
<b>T3 suero, ug/dl, media ± SD</b>	<b>122 ± 45</b>	<b>99 ± 50</b>	<b>0.431</b>
<b>T4 libre suero, ng/dl, mediana</b>	<b>1.15 (0.80-1.43)</b>	<b>0.76 (0.4-1.1)</b>	<b>0.138</b>
<b>Durante el tratamiento</b>			
<b>Dosis inicial, ug/kg</b>	<b>9.8 (6.5-13.1)</b>	<b>14.1 (10.1-18)</b>	<b>0.09</b>
<b>Dosis ponderal 6 meses (ug/kg)</b>	<b>2.8 (1-6.3)</b>	<b>5.8 (3.6-7.9)</b>	<b>0.103</b>
<b>Dosis máxima seguimiento, ug</b>	<b>33.75 (12-55)</b>	<b>58 (38-78)</b>	<b>0.02*</b>
<b>TSH máxima, media ± SD</b>	<b>5 ± 2.5</b>	<b>30.6 ± 59</b>	<b>0.361</b>
<b>TSH &gt;10 mUI/ml</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (28.5%)</b>	<b>0.465</b>
<b>Dosis &gt;50 ug.</b>	<b>1 (16.6)</b>	<b>6 (85.7)</b>	<b>0.029*</b>

**\*Variables categóricas comparadas mediante test exacto de Fisher. Variables continuas mediante T student o U Mann-Whitney**

**TSH: Tirotropina, T4: Tiroxina. T4L: Tiroxina libre. SDG: Semanas de gestación**

**\*\*5 Casos de HC permanente + 1 caso de HC subclínico**

## **DISCUSIÓN**

**El hipotiroidismo congénito ha evolucionado a una condición cuyas manifestaciones clínicas y de neurodesarrollo van de severas a leves. Las guías internacionales recomiendan retirar la terapia con levotiroxina después de los 3 años de edad en caso de HC con glándula tiroides eutópica, para evaluar la persistencia de la condición.(4)**

**Sin embargo, actualmente no existen indicaciones específicas sobre cómo realizar la reevaluación diagnóstica y el seguimiento de estos pacientes, principalmente debido a la falta de estudios a gran escala y a largo plazo sobre las formas leves de HC.**

**En nuestro estudio analizamos las características bioquímicas de 21 pacientes con HC. En donde se evidencio qu el 23.8 % de los pacientes cursaron con HCT, es decir que mostraron una normalización completa de la función tiroidea después de la suspensión del tratamiento (23.8 % del total de pacientes y 38.4% de los casos que han sido clasificados hasta el momento) Esta prevalencia de hipotiroidismo transitorio es similar a la reportada en diversos estudios; esto tiene como importancia la reevaluación diagnóstica para evitar tratamientos innecesarios. En el (33.3%) de los pacientes se demostró una persistencia de la disfunción tiroidea y aún queda pendiente reclasificar al 38% de la población a la cual queda pendiente realizar la prueba de retiro.**

Nuestro trabajo demuestra que los recién nacidos con HC permanente presentan valores de TSH al diagnóstico más altas que los pacientes con HC transitorio (67.3 mUI/ml versus 8 mUI/ml). Este resultado es similar al encontrado en el estudio realizado por Rabbiosi, donde refieren cortes de > 10 mU/ml para HCP. (16).

Otra característica asociada a la permanencia de la HC resultó ser la dosis de levotiroxina en el momento del retiro, como ya ha sido informado por otros autores. Durante el período de tratamiento, los pacientes del grupo HCT demostraron un requerimiento menor de levotiroxina comparados con los pacientes del grupo HCP. Además, la dosis de levotiroxina mayor a 50 microgramos durante el tratamiento fue un predictor positivo del diagnóstico de HCP.

Además la dosis absoluta máxima de levotiroxina durante el seguimiento de los niños fue mayor en los pacientes con HC permanente, 58 mcg en los casos de HC permanente versus 33 mcg en los casos de HC transitorio.

Tal como en otros estudios, Skordis et al. Informaron que los pacientes con HCT que tenían una glándula tiroides normal necesitaban dosis más bajas de levotiroxina para mantener los niveles de T4 libre y TSH que los pacientes con HCP.(17). De igual manera en un estudio publicado por Unüvar et al. Informó que la dosis de levotiroxina necesaria para mantener la función tiroidea normal era el único criterio discriminatorio entre los casos de HCT e HCP.(18)

En un estudio en Canadá valoraron a recién nacidos desde los 6 meses hasta los 3 años, los niños en el grupo de HCT recibieron consistentemente dosis más bajas de levotiroxina por kilogramo durante todo el período de tratamiento en comparación con aquellos con HCP. (2). Lo cual es consistente con informes previos y con nuestros resultados.

En nuestro estudio, al 23.8% de los pacientes se les realizaron imágenes de la tiroides como parte de su abordaje diagnóstico. En el grupo con HCT todos

los pacientes que cuentan con estudio de imagen presentaron glándula tiroidea in situ.

Por lo tanto si las imágenes muestran una glándula in situ, nos sugiere alta probabilidad de hipotiroidismo congénito transitorio, en este caso de los 5 pacientes que se realizaron USG 3 de ellos con glándula in situ se reportaron posteriormente como HCT. Esto concuerda con los resultados publicados en Canadá donde la mayoría de los HCT (92.3% de los casos) mostraban una GIS. (2). En nuestro estudio el hallazgo ultrasonográfico de una glándula tiroidea hipoplásica al diagnóstico se relacionó con HC permanente. Por lo tanto, la ecografía tiroidea en el momento del diagnóstico es una importante herramienta de diagnóstico que también puede insinuar el pronóstico del paciente.(16)

Las limitaciones de nuestro estudio son un tamaño de muestra pequeño, el diseño de estudio retrospectivo y la falta de prueba de retiro en todos los participantes, por lo que sería valioso completar el seguimiento de estos niños hasta que todos los casos pendientes sean evaluados con una prueba de retiro al completar la edad recomendada.

Contar con factores predictivos de HC transitorio en nuestra población podría ayudar a los médicos a identificar aquellos niños candidatos a la prueba de retiro temprano.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio reportó una prevalencia alta de HCT, demostrando que más del 20% del total de casos de HC corresponden a casos transitorios. Se identificaron como factores predictivos de HC transitorio la presencia de una TSH en suero menor al diagnóstico y una dosis de levotiroxina menor durante el tratamiento. Además, una dosis de levotiroxina mayor a 50 microgramos durante el tratamiento sugiere mayor riesgo de HCP. Este y otros estudios

**posteriores que ayuden a conocer los factores pronósticos de HCT ayudarán a identificar a pacientes candidatos a una prueba de retiro temprana.**

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. «Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo» <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/ISSSTE-135-08/ER.pdf>
2. [Marr A, Yokubynas N, Tang K, Saleh D, Wherrett DK, Stein R, et al. Transient vs permanent congenital hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive factors and scoring system. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 17;107\(3\):638–48.](#)
3. [Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab \[Internet\]. 2014 Feb \[cited 2022 Jun 29\];99\(2\). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446653/>](#)
4. [van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Paediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid. 2021 Mar;31\(3\):387–419.](#)
5. [Trejo MAH, Amieva MV, González II, de Cosío Farias AP, del Alba Herrera Pérez L, Parra GC, et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. Acta Pediátrica de México. 2018 Nov 22;39\(0\):5–13S.](#)
6. [Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. J Clin Endocrinol Metab \[Internet\]. 2011 Aug \[cited 2022 Jun 28\];96\(8\). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632812/>](#)

7. Mf CP. [Congenital hypothyroidism]. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 28];72(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425994/>
8. [No title] [Internet]. [cited 2022 Jun 29]. Available from: <http://paperpile.com/b/jjH0nG/1QaL>
9. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, et al. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jul 3];103(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272179/>
10. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? Eur J Endocrinol [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Jul 3];177(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694389/>
11. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. Thyroid [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Jun 29];28(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29968521/>
12. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. BMC Pediatr. 2019 Nov 22;19(1):1–7.
13. Chen SH, Yang BC, Li JY, Xu P, Wang F. Diagnostic re-evaluation and predictors of congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland in Jiangxi, China. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2021 Jun 28 [cited 2022 Jul 3];34(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34171937/>
14. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism. 2017 Jun;22(2):115.

15. Habib A, Shojazadeh A, Molayemat M, Habib A, Jeddi M, Arabsolghar R, et al. Prevalence and predictive factors of transient and permanent congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. BMC Pediatr. 2021 Jun 5;21(1):1–9.
16. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Jul 3];98(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426615/>
17. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2005 May [cited 2022 Jul 18];18(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15921174/>
18. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The Role of Initial Clinical and Laboratory Findings in Infants With Hyperthyrotropinemia to Predict Transient or Permanent Hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013 Sep;5(3):170.