



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**"ESTADO ACTUAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LA UMAE HOSPITAL
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA
RAZA."**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. KAREN MONTSERRAT GÓMEZ OROZCO

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULÍN
ENDOCRINOLOGA PEDIATRA , JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
PEDIÁTRICA EN UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA "



NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL : R – 2022 -3502-022

CIUDAD UNIVERSITARIA , CIUDAD DE MEXICO , JUNIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIDÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Jueves, 10 de marzo de 2022

Dra. Lorena Lizarraga Paulin

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"ESTADO ACTUAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3502-022

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

INDICE

INDICE	4
DIRECTORIO.....	5
RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO	8
JUSTIFICACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
HIPÓTESIS :.....	24
OBJETIVOS:	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA:.....	38

DIRECTORIO

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre: DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULIN

Matrícula: 99365829

Adscripción: UMAE Hospital General Gaudencio González Garza. CMN La Raza

Cargo institucional: Médico adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica

Teléfono: 5724-5900 Extensión: 23499

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, México, Distrito Federal.

Correo: lorena.lizarraga@imss.gob.mx, anerolin74@imss.gob.mx.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre: Karen Montserrat Gómez Orozco

Matrícula: 97163013

Adscripción: UMAE Hospital General Gaudencio González Garza. CMN La Raza

Cargo institucional: Médico Residente de 3er año del Servicio de Pediatría

Teléfono: 5724-5900 Extensión: 23499 / 7711295730

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, México, Distrito Federal.

Correo: monsgomez.o@gmail.com

RESUMEN

TITULO: Estado actual del hipotiroidismo congénito en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

INTRODUCCIÓN: El hipotiroidismo congénito es una afección donde la glándula tiroidea no produce suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo, aunque la introducción del tamiz neonatal casi ha eliminado el hipotiroidismo congénito como causa de deterioro neurológico grave, permanece como causa de discapacidad intelectual prevenible. En México se reporta una prevalencia de 2,400 casos sin embargo no existe información sobre el estado de la enfermedad, se desconoce etiología más frecuente, edad al diagnóstico e impacto de la enfermedad.

OBJETIVOS: Conocer las características de los pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito atendidos en un hospital de tercer nivel en México, en un periodo comprendido del 2016 al 2020.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional, descriptivo, transversal. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes captados en el servicio de Endocrinología Pediátrica con diagnóstico de hipotiroidismo congénito y se describieron sus principales características. Se realizó estadística descriptiva mediante la determinación de medidas de tendencia central y dispersión, el análisis estadístico se realizó con el programa SSPS 25, los resultados se presentaron en gráficas y tablas.

RESULTADOS: Revisamos 469 expedientes, pero sólo incluimos 250. Dentro de los resultados relevantes encontramos:

Características	Resultados
Sexo femenino	67%(n=168)
Tamiz neonatal	Sólo en 80%(n=200)
Etiología	Esporádico 77.2%, antecedentes heredofamiliares 10.8%, prematurez 6%.
Principales características clínicas al diagnóstico	Hipoactividad 50%, succión débil 48%, piel fría 45%; todos con más de 2 datos.
Edad promedio al diagnóstico	1 mes
Edad al inicio de tratamiento	1.5-2 meses
Dosis promedio de levotiroxina al inicio del tratamiento	10.51mcg/kg/d, con descenso progresivo con la edad hasta 0.68mcg/kg/d en adolescentes
Comorbilidades	Retraso en el desarrollo(24.8%), retraso psicomotor(19.2%), trisomía 21(14.4%) y cardiopatías congénitas(14.4%). De éstas, la PCA fue la más frecuente(52.4%); aunque por género, la CIA fue más frecuente en mujeres y la PCA en varones.
Hallazgos de laboratorio	Encontramos niveles significativamente mayores de TSH en tamiz neonatal(p=0.0005) y TSH en perfil tiroideo confirmatorio(p=0.007) en pacientes femeninos.

CONCLUSIONES: Tras 28 años de la instauración del tamiz neonatal, hasta 20% de los pacientes con la enfermedad no cuentan con tamiz neonatal. El diagnóstico e inicio de tratamiento tempranos permiten prevenir retraso del neurodesarrollo, el cual debe ser evaluado por Neurología para realizar intervenciones específicas oportunas. Deberemos establecer estrategias para completar el estudio etiológico de la patología mediante Imagenología y Biología molecular.

PALABRAS CLAVE: Tamiz neonatal, hipotiroidismo congénito.

MARCO TEÓRICO

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad congénita en la que la glándula tiroides no produce suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo.

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes en casi todos los órganos y juega un papel crucial en el crecimiento normal y el desarrollo neurológico. El hipotiroidismo congénito afecta a 1 de cada 2000 recién nacidos y tiene efectos adversos sobre el desarrollo neurocognitivo si no se detecta y trata de manera temprana y eficaz. Aunque la introducción del tamiz neonatal universal casi ha eliminado el hipotiroidismo congénito como causa de deterioro neurológico grave en el mundo desarrollado, sigue siendo una de las principales causas de discapacidad intelectual prevenible en áreas del mundo donde no se dispone de acceso a un diagnóstico o tratamiento oportunos. ¹

Las causas del hipotiroidismo congénito se pueden dividir en aquellas que alteran directamente la síntesis tiroidea de la hormona tiroidea (hipotiroidismo primario) y aquellas que alteran el control hipotalámico o pituitario de la glándula tiroides al disminuir la secreción y / o bioactividad de TSH (hipotiroidismo central). ²

Epidemiología

Cuando se introdujo el tamiz neonatal para el HC en la década de 1970, la incidencia de esta afección era aproximadamente 1 de cada 4000 bebés.⁶ Sin embargo, durante las últimas décadas, la incidencia aparente de HC casi se ha duplicado, en estudios de varios países incluidos Grecia, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Argentina e Italia, se notificaron tasas de incidencia entre 1 en 1400 y 1 en 2800.

Varios factores probablemente explican este cambio, el factor más importante es la reducción del valor de TSH que se ha establecido en muchos programas de detección de recién nacidos, lo que ha llevado a la mayor detección de casos leves de hipotiroidismo congénito. ¹

En el mundo, la prevalencia de hipotiroidismo congénito se ha estimado entre 1:800- 1:10,000; en México se estima en 1:2,400. El HC es más frecuente en asiáticos, hispanos e indígenas americanos en comparación con la población blanca o afroamericana; presenta un predominio en mujeres con una relación de 2:1 a 3:1.⁷⁻⁸

En el 2018 se realizó en México un estudio donde se encontró que la prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito en la población de recién nacidos en la Secretaría de Salud de México fue de 7.3 x cada 10.000 recién nacidos vivos tamizados, lo que significa que uno de cada 1.373 recién nacidos tiene esta condición. La máxima frecuencia se observó en el estado de Durango (18.0 x 10,000 recién nacidos vivos) y la mínima se encontró en Tabasco (1.6 x 10,000 recién nacidos vivos). Concluyendo además que el hipotiroidismo congénito es 1.6 veces más frecuente en niñas que en niños.⁹⁻¹²

Etiología del hipotiroidismo congénito

A) Hipotiroidismo congénito primario (HCP)

1) Esporádico

Es debido a anomalías en el desarrollo o migración de la glándula tiroidea (disgenesia tiroidea) entre 85 y 80% de los casos. La mayoría de los casos de HCP permanente son esporádicos, aproximadamente 98%. La causa más frecuente es la disgenesia y la forma más común de presentación es la ectopia (65%), con localización en la base de la lengua, seguida de atireosis (ausencia de la glándula) que se manifiesta en aproximadamente 30% de los casos. Se han identificado mutaciones no germinales en el gen que codifica PAX8.¹³

2) Hereditario

a. Causas monogénicas de Disgenesia tiroidea (DT) :

Representan el 2% de los casos de HCP. En más del 95% de los casos, no se puede identificar la etiología de la DT; sin embargo, la verificación genética en los casos de HC ha establecido cinco causas monogénicas clave:

- mutaciones y pérdida de función en TSH-R (receptor de TSH)
- mutaciones en NKX2-1 (anteriormente conocido como TTF1),
- mutaciones en PAX8
- mutaciones en FOXE1 (anteriormente conocida como TTF2)
- mutaciones en GLIS3

b. Causas genéticas de dishormonogénesis :

A diferencia de la DT, la mayor parte de la dishormonogénesis tiene una base genética identificable. La biosíntesis de la hormona tiroidea en la superficie apical de las células foliculares tiroideas polarizadas requiere una vía de síntesis intacta que comprenda moléculas transportadoras, enzimas, tiroglobulina (TG) y un sustrato de yoduro adecuado .

Las causas genéticas de la dishormonogénesis comprenden :

- mutaciones de pérdida de función en genes que codifican componentes de la maquinaria biosintética de la hormona tiroidea que dan como resultado una síntesis inadecuada de la hormona tiroidea con o sin bocio compensatorio.
- Las mutaciones pueden involucrar TG, TPO, SLC26A4 (Pendrina), SLC5A5 (NIS), DUOX2, DUOXA2 o IYD.

B) Hipotiroidismo congénito central (hipotálamo-hipofisario)

Existe una falta de estímulo hipotálamo-hipofisario sobre la glándula tiroidea por defectos en la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) o en la TSH. Frecuencia: 1 por cada 20 000 recién nacidos.

1. **Permanente:** puede estar causado por déficit de TRH, esporádico, o por déficit de TSH, aislado o combinado con otras hormonas adenohipofisarias (panhipopituitarismo).
2. **Transitorio:** el prototipo es el producido en los recién nacidos prematuros por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

C) Hipotiroidismo congénito primario transitorio

En este tipo de hipotiroidismo, que representa el 10% de los hipotiroidismos, la función tiroidea se normaliza en un tiempo variable. Las causas pueden ser:

1. **Iatrogenia:** el exceso de yodo y los fármacos antitiroideos administrados a la madre pueden producir hipotiroidismo congénito transitorio.
2. **Déficit de yodo:** afecta con más frecuencia a los recién nacidos prematuros, en los cuales se retrasa el inicio de la alimentación oral y cuya única fuente de yodo es la leche materna o las fórmulas para prematuros .²²
3. **Hipotiroxinemia transitoria:** es una entidad típica del recién nacido pretérmino, especialmente de los nacidos con menos de 30 semanas de edad gestacional, Se reporta un nadir en la primera semana de vida, el cual se ha asociado con déficits posteriores de desarrollo neurológico .
4. **Hipertirotropinemia neonatal transitoria:**

en la actualidad se considera como un indicador de deficiencia de yodo en la población. directamente el cerebro.²⁵

Dicha deficiencia de yodo es un problema relevante de salud pública en todo el mundo, puesto que produce un número importante de personas con discapacidad. La hipertirotropinemia neonatal puede prevenirse si se administran suplementos de yodo a la mujer embarazada, disminuyendo con esto el riesgo de padecer retraso mental.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS), El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) establecieron los

criterios que deberían seguir los programas de vigilancia epidemiológica para eliminar los trastornos relacionados con la deficiencia de yodo. Dentro de dichos criterios destaca la cuantificación de la TSH neonatal, señalándose que en una población con aporte suficiente de yodo no debe haber más de 3% de neonatos con hipertirotropinemia (valores de la TSH mayores a 5 μ UI/ml), cuantificada en papel filtro, en sangre obtenida del talón. Esto quiere decir que el tamiz neonatal que mide la TSH puede, además de identificar los casos de hipotiroidismo congénito, establecer el grado de deficiencia de yodo de una población mediante el análisis de sus valores basales.²⁶

Se define como la elevación aislada de TSH con concentraciones de T4 libre en rangos normales para la edad. Se considera transitoria si se resuelve en las primeras 6 semanas de vida y se presenta con mayor frecuencia en recién nacido pretérmino, con peso bajo y síndrome de Down. Se han propuesto varios mecanismos para explicar su etiología, como son: retraso en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, presencia de anticuerpos antitiroideos maternos, exposición a concentraciones elevadas de yodo, anomalías en la morfología tiroidea o variantes genéticas en genes como el receptor de TSH o la peroxidasa tiroidea. La AAP y la ESPE recomiendan iniciar tratamiento en aquellos neonatos en los que la hipertirotropinemia sea persistente, principalmente cuando las concentraciones de TSH sean mayores de 10 mUI/l. En los casos con TSH 6-10 mU/L no existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio del tratamiento, por lo que queda a criterio del experto la vigilancia o inicio de tratamiento. En caso de iniciar tratamiento, se recomienda evaluar a los 3 años de vida el retiro del tratamiento.²⁷

Manifestaciones clínicas

Hipotiroidismo congénito previo a los programas de detección precoz

El diagnóstico, basado en datos clínicos, solía producirse después del segundo o del tercer mes de vida; por lo que, a pesar del tratamiento, las secuelas eran permanentes: retraso mental irreversible, alteraciones neurológicas con problemas de coordinación, movimientos finos anómalos, problemas de lenguaje, dislexias y dislalias, espasticidad y temblor ocasional. El daño neurológico y mental dependen de la intensidad del hipotiroidismo y del tiempo transcurrido en esta situación.²⁸

Recién nacidos : en la exploración inicial de un niño con hipotiroidismo congénito, la piel suele aparecer ictérica, seca y descamada, con aspecto marmóreo. La facies típica es de aspecto tosco, generalmente con edema palpebral y macroglosia. La ensilladura nasal está hundida, a veces con narinas antevertidas. La hipotonía muscular de la pared abdominal origina un abdomen distendido y una alta incidencia de hernias, siendo la hernia umbilical la más frecuente. El llanto ronco es característico. La somnolencia excesiva y el estreñimiento suelen haber sido advertidos por la familia, pueden presentar hipotonía, irritabilidad fácil, retención hídrica, intolerancia al frío, estreñimiento, somnolencia, persistencia de fontanelas abiertas, huesos wormianos y aumento del espacio interorbitario . Una de las presentaciones habituales es la hiperbilirrubinemia indirecta prolongada durante más de 3 semanas debido a la inmadurez de la GGT.²⁹

Lactantes / escolares : se observa bradilalia, bradipsiquia e inexpresividad facial. Los reflejos osteotendinosos profundos están enlentecidos, los cambios en la permeabilidad capilar se traducen en derrames frecuentes de diversa localización (pericardio, pleura, ascitis peritoneal). A nivel tiroideo, puede existir o no presencia de bocio, la disgenesia epifisiaria se observa tras evolución mantenida del hipotiroidismo, apareciendo radiológicamente como un punteado característico con fragmentación. Los niveles elevados y mantenidos de TSH en el hipotiroidismo primario pueden producir una hipertrofia e hiperplasia de las células productoras de TSH, incluso produciendo un aumento de tamaño de la silla turca hipofisaria.³⁰⁻

^{31.} La rareza de los signos clínicos en los recién nacidos afectados se debe a la presencia de hormona tiroidea materna en el suero del cordón umbilical que se

estima en un 25-50% de los casos, si la madre es hipotiroidea y su feto tiene HC como en el caso de deficiencia severa de yodo, existe un defecto prominente en el desarrollo neurointelectual a pesar de iniciar tratamiento inmediatamente después del nacimiento.

Hipotiroidismo congénito diagnosticado por detección precoz

La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito no pueden ser distinguidos de un recién nacido normal durante el primer mes de vida, ya que presentan signos y síntomas inespecíficos solamente en el 5% de los casos. Basados en el diagnóstico clínico, solamente un 40% de los niños con hipotiroidismo congénito eran diagnosticados antes de los tres meses de edad. Los síntomas y signos descritos en el hipotiroidismo congénito clínico pueden estar sutilmente presentes en el diagnóstico precoz, en relación directa con la gravedad de la etiología (agenesias, ectopias con muy pequeño resto tiroideo) y al tiempo transcurrido (más apreciables según sea mayor la edad cronológica y el tiempo transcurrido de hipotiroidismo). En la anamnesis, destaca la mayor incidencia de gestación superior a 40 semanas, con peso al nacer elevado y onfalorrexia y meconiorrexia retrasada.

En la mayoría de los niños diagnosticados de hipotiroidismo congénito es palpable una fontanela posterior de diámetro superior a 0,5 cm. El crecimiento somático no está afectado en el recién nacido hipotiroideo, ni siquiera en los pacientes con agenesia tiroidea, que presentan al nacer peso y longitud normales.

Diagnóstico

Durante las últimas décadas la modificación en el límites de detección de TSH ha llevado a una mayor detección de casos de hipotiroidismo congénito.⁴⁻⁶

El tamiz neonatal metabólico inició en México en 1973 con un piloto que incluía detección de fenilcetonuria, homocistinuria, enfermedad de jarabe de maple y tirosinemia, el cual fue cancelado a pesar de haber demostrado su factibilidad; en 1976 se introdujo la detección de hipotiroidismo congénito y en 1986 se estableció

un programa, el cual contempló la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria.⁷ En 1996 se emitió en el Diario Oficial de la Federación la Norma Técnica No 321 para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito, con lo que se hizo obligatoria la realización del tamiz neonatal en todo el Sector Salud, en 1995 dicha norma se convierte en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio, la cual hace obligatoria la determinación de esta enfermedad en todos los recién nacidos mexicanos.⁸

Debido a los escasos datos clínicos al nacer y a la necesidad de iniciar tratamiento temprano para evitar secuelas, el HC es una enfermedad que debe buscarse mediante el tamiz neonatal. Existen varias estrategias que a continuación se enumeran:

- Medición primaria de tetrayodotironina (T4) y la confirmación con la medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH)
- Medición primaria de TSH
- Medición primaria simultánea de T4 y TSH

En México se utiliza la segunda estrategia (medición primaria de TSH), ya que tiene las ventajas de ser de bajo costo, ser muy sensible y detectar hipotiroidismo subclínico. La desventaja que presenta es que no detecta hipotiroidismo de origen central ni casos de elevación tardía de TSH.

Cada programa de tamizaje para HC ajusta los puntos de corte de las concentraciones de TSH para maximizar la sensibilidad y minimizar la tasa de “re-llamado”. Se han propuesto niveles de TSH tan bajos como 6 mU/l y hasta 20 mU/l como puntos de corte.

El tamiz neonatal actual consiste en obtener una muestra de sangre del talón o del cordón umbilical del recién nacido, la cual se deposita en un papel filtro especial (denominado Tarjeta de Guthrie), entre el segundo y quinto días de vida y una vez

seca, se analiza mediante la cuantificación de la TSH; si el valor de esta hormona es mayor de 15 $\mu\text{UI/ml}$, para una muestra de talón, y mayor de 25 $\mu\text{UI/ml}$, para una muestra de cordón umbilical, el caso se considera sospechoso de hipotiroidismo congénito, y se procede a su localización, confirmación mediante perfil tiroideo sérico (TSH, T4 y T3), y tratamiento con Levotiroxina (10 a 15 mcg/kg/día).

Las mediciones antes de las 48h aumentan la frecuencia de falsos positivos, y las mediciones tardías aumentan el riesgo de retraso en el inicio del tratamiento. El resultado del tamiz neonatal debe ser comunicado antes de los 15 días de vida. Algunos falsos negativos ocurren por elevación tardía de TSH.

Para disminuir el riesgo de subdiagnóstico en los casos de HC con elevación tardía de TSH, algunos programas, incluido el mexicano, indican la repetición del tamiz entre las 2 y 6 semanas de vida en los prematuros, en los pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales, en pacientes con anomalías cardiovasculares y en gemelos monocigóticos.^{5, 32}

Diagnóstico confirmatorio

El punto de corte para solicitar la prueba confirmatoria es una concentración de TSH de 10 mU/l determinada por fluoroinmunoensayo o por ELISA. Para confirmar el diagnóstico, es necesario medir TSH y T4 total y/o libre en suero de sangre venosa en las siguientes 24 h de comunicado el resultado del tamiz.

La TSH mayor de 40 mU/l con T4 baja es indicativa de HC, que por lo general es permanente. Los pacientes con anomalías más leves pueden ser seguidos por muestreo repetido, ya que frecuentemente la alteración es transitoria.³²

Pruebas complementarias

La gammagrafía (^{123}I o ^{99}Tc) permite el diagnóstico provisional de la existencia o no de glándula tiroidea, así como su tamaño y forma, localizar las ectopias y apreciar la estructura del tiroides. La ecografía tiroidea permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. La interpretación de los resultados de

la ecografía tiroidea en el recién nacido y lactante pequeño requiere una alta especialización. La radiografía de rodillas y el cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur (mm^2) sirven como marcador de la antigüedad e intensidad prenatal del hipotiroidismo.⁴⁰

El nivel sérico de TG es un marcador de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las verdaderas agenesias es indetectable; en las ectopias puede ser normal o elevado; en las dishormonogénesis varía en función del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a la TSH, disminuido en el defecto cuantitativo de síntesis de TG, y aumentado en el resto de los defectos.

En casos con antecedente de enfermedad tiroidea materna la medida de los anticuerpos antitiroideos clásicos (*antitiroglobulina* y *antiperoxidasa*) resulta fundamental en el diagnóstico etiológico de algunos casos de hipotiroidismo transitorio. La valoración de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab) permite, si están elevados, el diagnóstico de hipotiroidismos transitorios producidos por esta causa.^{5, 20}

Tratamiento

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en reemplazar la deficiencia de hormona tiroidea para mejorar los síntomas y prevenir las consecuencias adversas del hipotiroidismo. Como en los adultos, la Levotiroxina (LT4) es el tratamiento recomendado para el hipotiroidismo en niños. En el hipotiroidismo primario, la TSH sérica es la medida más sensible del estado de la tiroides, y el objetivo del tratamiento es mantener la TSH sérica dentro del rango normal específico de la edad. En la actualidad, los datos no indican de manera convincente un beneficio clínico de mantener la TSH dentro de un rango más bajo (p. Ej., 0.5 a 2 mUI / L). Para el hipotiroidismo central, en el que, por definición, la TSH sérica no refleja el estado tiroideo sistémico, los niveles de T4 libre sérica deben mantenerse en la mitad superior del rango de referencia . La dosis de LT4 necesaria para restaurar

el eutiroidismo depende de la edad del paciente y de la gravedad del hipotiroidismo. La dosis requerida por kilogramo de masa corporal para reemplazar completamente la función tiroidea es significativamente mayor en los niños que en los adultos y disminuye con la edad. Después de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la función tiroidea y ajustar la dosis de LT4 con regularidad para lograr y mantener un eutiroidismo constante.

Debido a que la hormona tiroidea juega un papel fundamental en el desarrollo neurológico normal, en particular durante los primeros 3 años de vida, los lactantes con sospecha de hipotiroidismo requieren una evaluación y tratamiento rápidos. Los resultados anormales de las pruebas de detección del recién nacido deben confirmarse de inmediato midiendo los niveles de TSH sérica y T4 libre. El LT4 debe iniciarse sin demora en cualquier paciente con TSH sérica confirmatoria 20 mUI / L, o con TSH 6-20 mUI / L y niveles bajos de T4 libre . En los lactantes cuya TSH en sangre total de detección sea 40 mUI / L, se debe iniciar LT4 tan pronto como se obtenga la muestra de suero de confirmación, sin esperar los resultados. En condiciones óptimas, el tratamiento debe iniciarse a más tardar a las 2 semanas de edad, ya que los retrasos en el tratamiento del hipotiroidismo congénito se correlacionan con peores resultados .³¹

El tratamiento de los lactantes con elevación leve de TSH (TSH sérica 6-20 mUI / L) y niveles normales de T4 libre es controvertido. Aunque se está identificando un número cada vez mayor de estos pacientes mediante umbrales de detección neonatal más estrictos, los riesgos precisos para el desarrollo neurológico que plantea la enfermedad leve no tratada siguen siendo inciertos.^{31,32}

Los lactantes diagnosticados con hipotiroidismo congénito deben tratarse con LT4 10-15 mcg/kg al día. El inicio temprano del tratamiento con una dosis adecuada de LT4 facilita la normalización rápida de la función tiroidea, lo que parece mejorar los resultados . Sin embargo, las dosis altas de LT4 pueden dar lugar rápidamente a un sobretratamiento , que también se ha asociado con un deterioro del desarrollo y una disminución del coeficiente intelectual .³²

Por lo tanto, es necesaria una estrecha vigilancia de las pruebas de función tiroidea en suero 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento y cada 2 a 4 semanas a partir de entonces, con el ajuste de la dosis de LT4 según corresponda, hasta que se hayan normalizado. Dado que tanto el tratamiento insuficiente como el sobretratamiento del hipotiroidismo congénito se asocian con secuelas neurocognitivas adversas, el objetivo del tratamiento continuo es el mantenimiento escrupuloso del eutiroidismo, sobre todo en los primeros 3 años de vida. La TSH sérica debe mantenerse en el rango normal específico de la edad y la T4 libre sérica debe mantenerse en la mitad superior del rango normal específico de la edad.³³

Para lograr este objetivo, es necesario un control frecuente de las pruebas de función tiroidea en suero de la siguiente manera:

- Primeros 6 meses de vida: cada 1-2 meses
- 6-12 meses de vida: cada 1- 3 meses
- 1- 3 años de vida: cada 2 – 4 meses

Reevaluación diagnóstica

A partir de los tres años de edad cronológica, con desarrollo neurológico completado, puede realizarse la reevaluación diagnóstica en los casos con tiroides ectópicos, suspendiendo 30 días la medicación para distinguir hipotiroidismos permanentes y transitorios. En caso de elevación de la TSH plasmática > 15 μ UI/ml el hipotiroidismo primario es considerado permanente y el tratamiento reiniciado. Si la función tiroidea permanece normal o en valores de hipotiroidismo subclínico (TSH 5-10 μ UI/ml) se aconseja mantener revisiones analíticas periódicas.³³⁻³⁴

Situaciones especiales en la detección precoz de HC

Existen situaciones especiales en las que se recomienda realizar un protocolo de muestras seriadas de TSH a lo largo del primer mes de vida, para diagnóstico y tratamiento de posibles alteraciones de la función tiroidea, generalmente por elevación tardía de TSH:

- Recién nacidos con <30 semanas de gestación, recién nacidos con peso igual o inferior a 1500 gr , utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido (cesáreas, cirugía mayor) , realización de técnicas radiológicas con contrastes yodados, inserción de catéteres de silástico, cateterismos cardiacos, neonatos con síndrome de Down , gemelares (posibilidad de transfusión feto-fetal) , neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, muestras pos transfusionales.³⁴

Pronóstico

El pronóstico de los niños nacidos con hipotiroidismo congénito es generalmente excelente. El tratamiento temprano y adecuado con LT4 previene los déficits neurocognitivos graves y da como resultado una inteligencia global (CI) normal.

Sin embargo, en algunos pacientes pueden presentarse déficits leves en varios dominios, incluido el desarrollo motor, las habilidades verbales, la atención y la memoria, a pesar del tratamiento posnatal óptimo, en particular los que nacen con concentraciones séricas muy bajas de T4.³¹

Otra preocupación frecuente para las familias es si el hipotiroidismo congénito será permanente o transitorio. Si hay disgenesia tiroidea, se requerirá un tratamiento de por vida. Por el contrario, se puede anticipar un curso transitorio en casos relacionados con etiologías extrínsecas específicas que deben resolverse (p. Ej., Fármacos antitiroideos maternos o anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH). En los pacientes restantes con una tiroides ectópica pero sin una causa desencadenante identificable, no se puede predecir con seguridad qué pacientes demostrarán tener una enfermedad transitoria en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, a estos pacientes se les puede ofrecer una prueba sin tratamiento después de los 3 años de edad para determinar si el hipotiroidismo se ha resuelto.

Los pacientes que requieren una dosis diaria de LT4 inferior a 2 mg / kg a los 3 años de edad tienen una mayor probabilidad de suspender el tratamiento con éxito.³²

Comorbilidades

Un meta análisis realizado en 2020 evaluó las enfermedades acompañantes en pacientes con HC , refiere que la incidencia de enfermedades asociadas fue del 28.2% , las cardiopatías congénitas fueron la malformación congénita acompañante más común en el 8% de los casos, seguidas de Síndrome de Down con una incidencia del 6.2%. Se ha sugerido que la presencia de enfermedades acompañantes puede originarse por los efectos metabólicos de la hormona tiroidea o deficiencias de yodo, además de la exposición a teratógenos de múltiples órganos.

En contraste, espina bífida, estrabismo, hernia inguinal, criptorquidia, síndrome nefrótico, bebé colodión, síndrome de Kocher, macroorquidismo, síndrome de Williams, hidrocefalia, ictiosis, diabetes insípida, tic nervioso y quiste cerebral se han reportado como enfermedades congénitas raras que acompañan al HC en la literatura.

Hasta ahora se han observado frecuencias más altas de hernia inguinal 5.3% y testículos no descendidos 2.0% a este respecto de lo informado en la literatura.³⁶

Secuelas

Un meta análisis realizado en 2020 observó un retraso en el desarrollo en el 50% de los pacientes. Al comparar los pacientes detectados en el cribado neonatal con los detectados clínicamente más tarde en la vida, se observó un retraso en el desarrollo en el 25% de los pacientes detectados temprano versus el 56% de los pacientes detectados tardíamente. Analizaron seis estudios que midieron el cociente de inteligencia a gran escala (FSIQ) que incluían 30 pacientes con CH-C (20 hombres; 27 pacientes con MPHD). El rango de FSIQ fue amplio (64-123). El FSIQ medio ponderado fue de 97 (IC del 95%: 88-105). El veintisiete por ciento

tenía un FSIQ por debajo de 85 (≥ 1 DE por debajo de la puntuación de la norma) y el 10% por debajo de 70 (≥ 2 DE por debajo de la puntuación de la norma). No hubo asociación significativa entre FSIQ y sexo o edad. La edad al inicio del tratamiento estaba disponible solo en tres estudios, lo que impidió un análisis confiable de este parámetro.³⁷

Kempers y col. estudiaron la función motora en pacientes con HC, se observó deterioro motor en 4 de cada 5 pacientes; los cuatro pacientes habían necesitado fisioterapia durante la infancia, estos resultados indican que es necesaria la atención clínica a la función motora y que se necesitan más estudios que examinen la función motora en pacientes con HC.³⁸

JUSTIFICACIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es una afección congénita en la que la glándula tiroidea no produce suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo.

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes en casi todos los sistemas de órganos y juega un papel crucial en el crecimiento normal y el desarrollo neurológico. Aunque la introducción del tamiz neonatal universal casi ha eliminado el hipotiroidismo congénito como causa de deterioro neurológico grave, sigue siendo una de las principales causas de discapacidad intelectual prevenibles en áreas del mundo donde no se dispone de acceso a un diagnóstico o tratamiento oportunos.

En México se reporta una prevalencia de 1:2,400 casos , sin embargo no existe información sobre el estado actual de la enfermedad en nuestro país, se desconoce la etiología más frecuente en México , el impacto de la enfermedad, la edad al diagnóstico , el porcentaje del HC diagnosticado por tamiz y las consecuencias asociadas .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México no hay estudios específicos sobre hipotiroidismo congénito, no existe información actual sobre la transición epidemiológica , características clínicas e impacto del tamiz neonatal en el diagnóstico oportuno. En base a lo anterior se plantea la siguiente interrogante:

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica en el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza” ?

HIPÓTESIS :

Hipótesis alterna: la identificación de las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas del hipotiroidismo congénito en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional " La Raza" permitirá conocer el estado actual de dicha patología en nuestro centro.

Hipótesis nula : el estado actual del hipotiroidismo congénito en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional " La Raza" es similar al descrito en la literatura universal.

OBJETIVOS:

- Objetivo general:

- Conocer el estado actual del hipotiroidismo congénito en los pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel en México.

- Objetivos específicos:

- Identificar la proporción de pacientes en quienes se estableció diagnóstico de sospecha de hipotiroidismo congénito mediante tamiz neonatal.

- Conocer la edad al diagnóstico de hipotiroidismo congénito .

- Conocer la edad de inicio y dosis promedio de inicio de tratamiento con Levotiroxina.

- Analizar la asociación de hipotiroidismo congénito y anomalías congénitas.

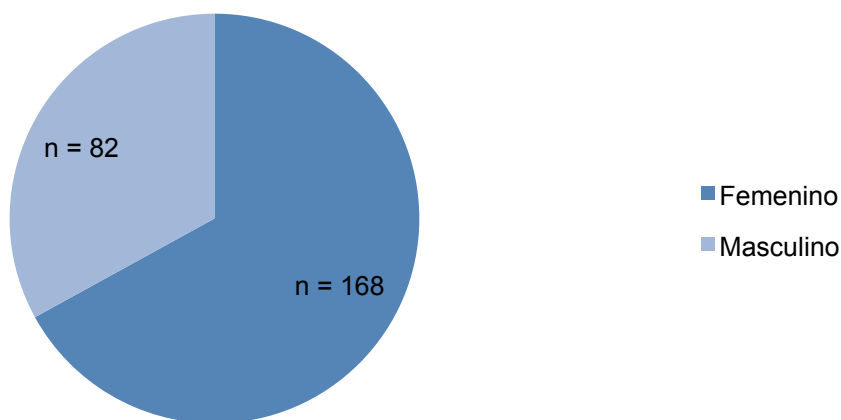
- Informar las secuelas más frecuentemente detectadas en los pacientes con hipotiroidismo congénito

RESULTADOS

Se revisaron un total de 469 expedientes clínicos de los cuales se excluyeron 135 por pérdida de seguimiento/afiliación al Instituto y 84 por datos incompletos en los expedientes, por lo que analizamos un total de 250 expedientes clínicos en formato físico y electrónico .

Encontramos que el mayor porcentaje de pacientes con Hipotiroidismo congénito fue de género femenino correspondiente a dos terceras partes del total de expedientes. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Pacientes con Hipotiroidismo congénito por género.



Al encontrar una diferencia tan importante en el número de pacientes de ambos sexos, decidimos analizar nuestras variables de estudio por género.

En cuanto a los antecedentes perinatales de importancia encontramos que las semanas de edad gestacional promedio se encuentran en el límite de la gestación con peso y talla adecuado para edad gestacional (Tabla 1). Como se puede observar, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos géneros.

Tabla 1. Antecedentes perinatales en pacientes con hipotiroidismo congénito por género.

Variable	Total (n=250)	Femenino (n=168)	Masculino (n=82)	<i>p</i>
Edad gestacional (semanas)	37.1±40	40 ±0.40	38 ±0.3	0.374
Peso al nacimiento (kg)	3.037±46	3.050 ±45	3.115 ±50	0.544
Talla al nacimiento (cm)	48.2 ± 6.4	47.89± 7.7	49.17±1.6	0.131

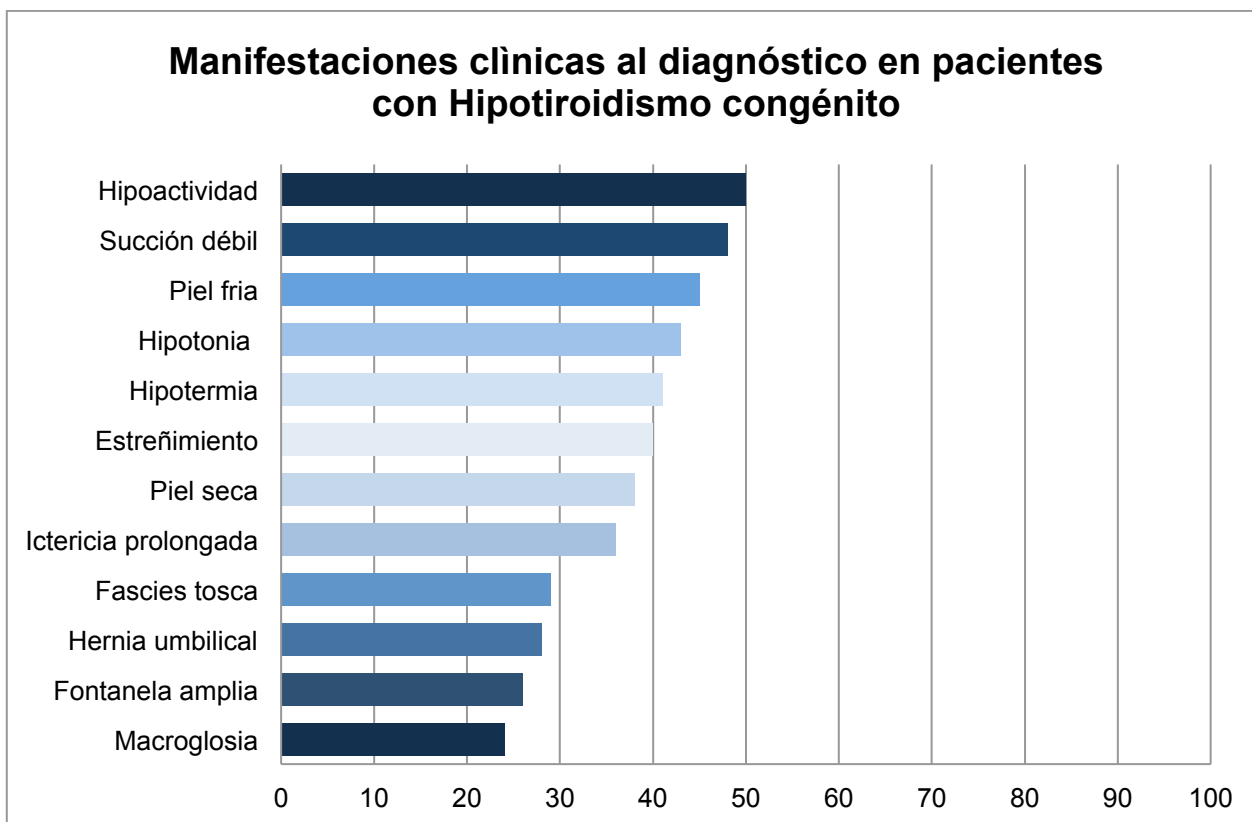
Valores son presentados como media±desviación estándar (DE)

En lo que respecta a la probable etiología, el 77.2% de los casos registrados corresponde a hipotiroidismo congénito aparentemente esporádico; en el 10.8% de los pacientes se identificaron antecedentes heredofamiliares de hipotiroidismo (todos registrados en línea materna); el 6% de los pacientes tuvieron antecedentes de prematuridad y al final se catalogaron con hipotiroidismo transitorio; el 6% restante corresponde a pacientes sin datos específicos en cuanto a la etiología del hipotiroidismo.

En cuanto las características clínicas detectadas al momento del diagnóstico, el dato clínico presentado con mayor frecuencia fue la hipoactividad, en el 50% de los pacientes (n=125), seguido de succión débil en el 48% de los pacientes (n=121) y piel fría en 45% (n=113). (Gráfica 2)

Cabe recalcar que el 100% de los pacientes estudiados presentaron dos o más datos clínicos al momento del diagnóstico.

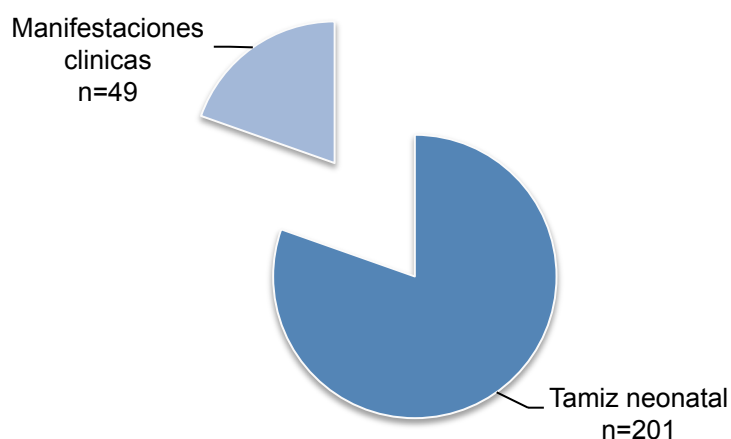
Gráfica 2. Datos clínicos presentes al diagnóstico en pacientes con Hipotiroidismo congénito (expresados en número y porcentaje)



Del total de pacientes estudiados, encontramos que en el 20% no se encontró el resultado o no se reportó tamiz neonatal alterado y el diagnóstico se realizó por las manifestaciones clínicas encontradas; el 80% restante mostró un tamiz neonatal

alterado (con valores de TSH >10 $\mu\text{U/l}$) y al solicitar perfil tiroideo confirmatorio en todos se corroboró el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. (Gráfica 3). En lo que respecta a la edad del diagnóstico, la media fue de 1 mes de edad.

Gráfica 3. Método diagnóstico en pacientes con Hipotiroidismo congénito.



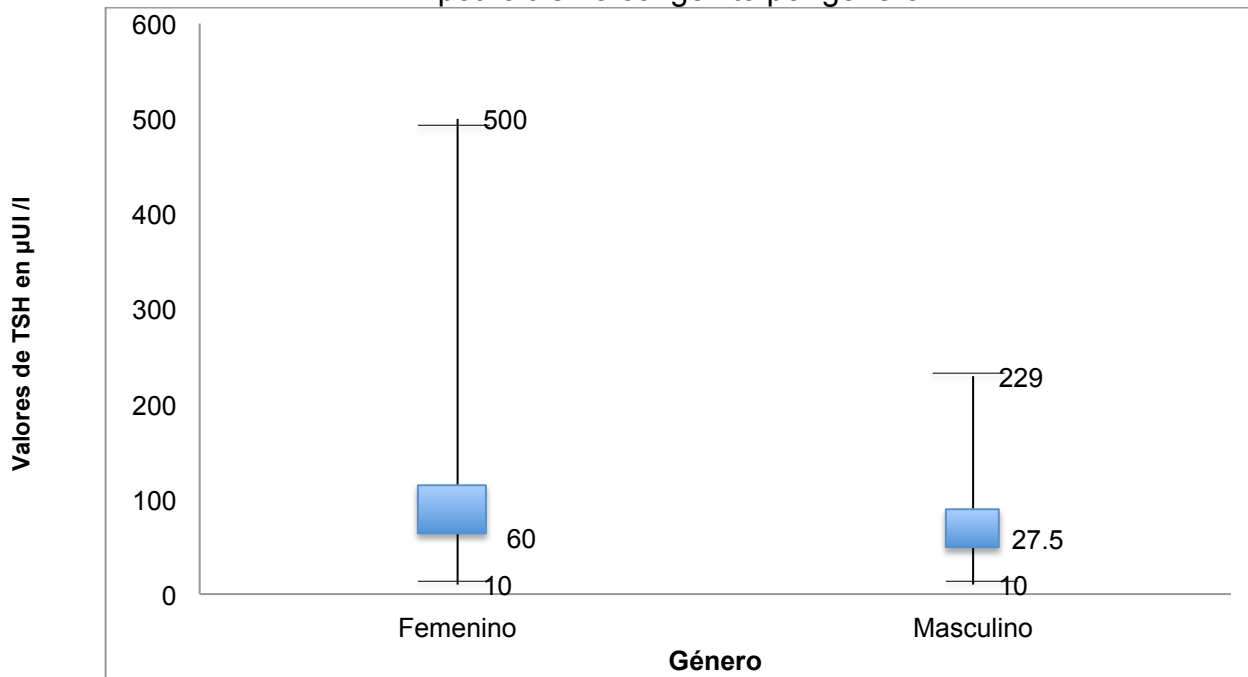
En los hallazgos de laboratorio se reportaron niveles mayores de TSH en el tamiz neonatal en las pacientes de género femenino respecto al género masculino, dato concordante con los valores de TSH presentados en el perfil tiroideo de confirmación (con una media de 112.86 mU/l para los pacientes femeninos y una media general de 101.2 mU/l); ambas con significancia estadística. (Tabla 2; Gráficas 4 , 5 y 6)

Tabla 2. Resultados de laboratorio en pacientes con hipotiroidismo congénito por género.

Variable	Total (n= 250)	Femenino (n= 168)	Masculino (n= 82)	<i>p</i>
TSH en Tamiz neonatal al diagnóstico ($\mu\text{U/l}$)	49.38±69.71	60.04 ±77.79	27.53 ±42.40	0.0005
TSH en perfil tiroideo confirmatorio (mU/l)	101.2±98.39	112.86 ±106.29	77.56 ±74.98	0.007
T4L en perfil tiroideo al diagnóstico (mU/l)	1.21±0.412	1.18 ±1.10	1.26±0.40	0.140

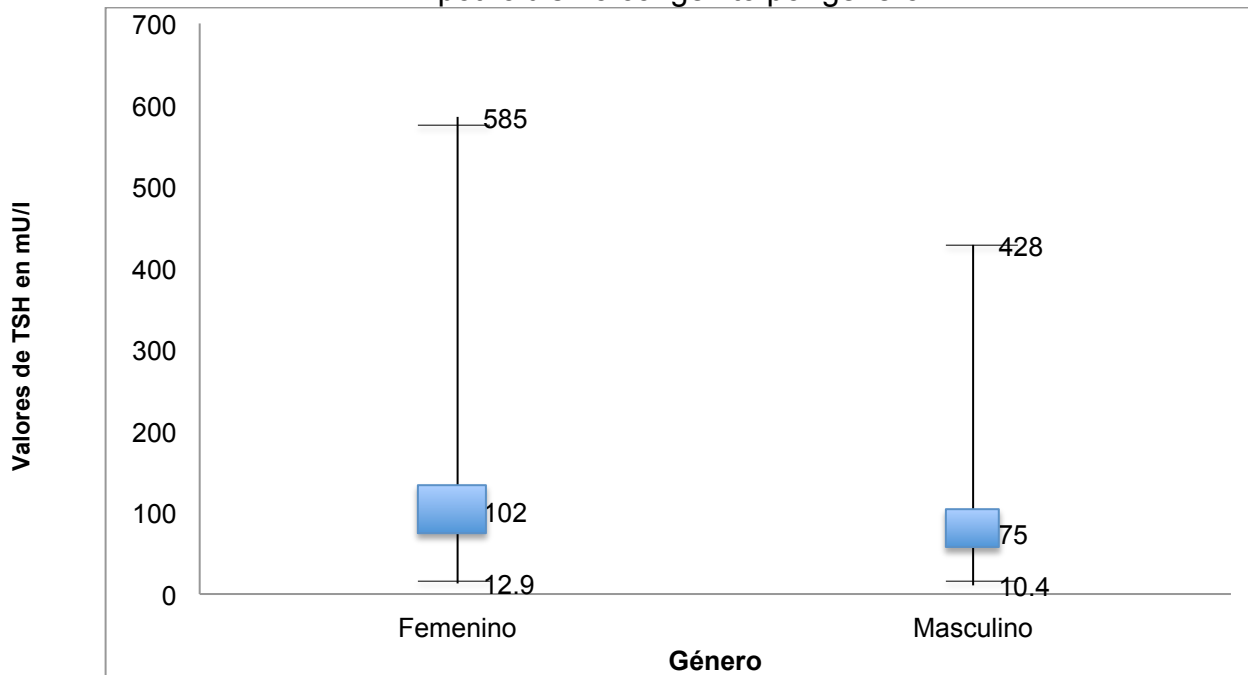
Valores son presentados como media±desviación estándar (DE)
T4L: Tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides

Gráfica 4. Resultados de TSH en tamiz neonatal al diagnóstico en pacientes con hipotiroidismo congénito por género.



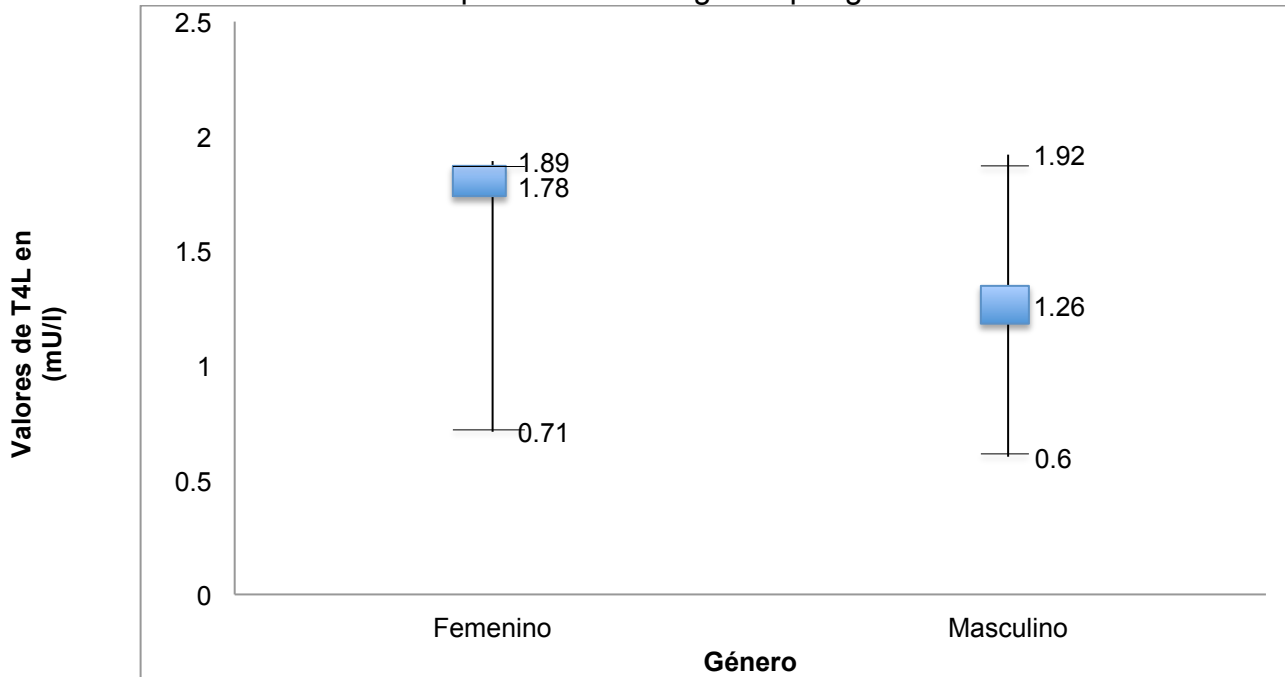
TSH: hormona estimulante de tiroides

Gráfica 5. Resultados de TSH en perfil tiroideo confirmatorio en pacientes con hipotiroidismo congénito por género.



TSH: hormona estimulante de tiroides

Gráfica 6. Resultados de T4L en perfil tiroideo confirmatorio en pacientes con hipotiroidismo congénito por género.



T4L: Tiroxina

En lo que respecta a la edad de inicio de tratamiento la media fue entre 1.5 y 2 meses de edad.

Llama la atención que también observamos que la dosis inicial de Levotiroxina fue mayor en pacientes de género femenino respecto a pacientes masculinos, aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

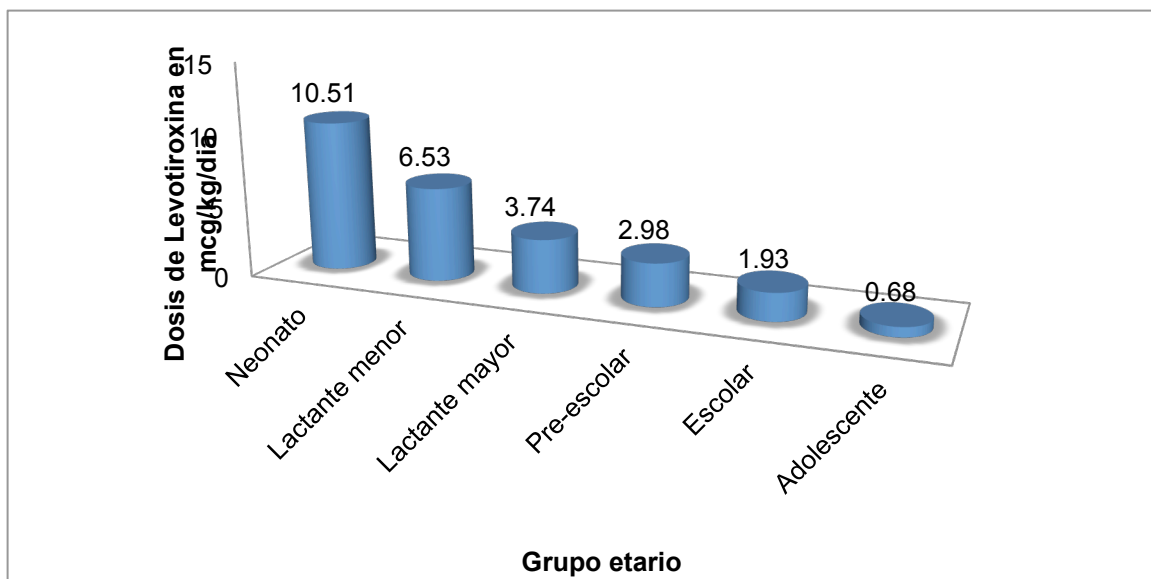
Tabla 3 . Tratamiento inicial en pacientes con hipotiroidismo congénito por género.

Variable	Total (n=250)	Femenino (n= 168)	Masculino (n=82)	<i>p</i>
Edad al diagnóstico (meses)	1.62±1.14	1.82±1.14	1.89±1.21	0.55
Dosis de levotiroxina inicial (mcg/kg/día)	8.31±7.02	8.75±8.37	7.42±2.47	0.16

Valores son presentados como media±desviación estándar (DE)

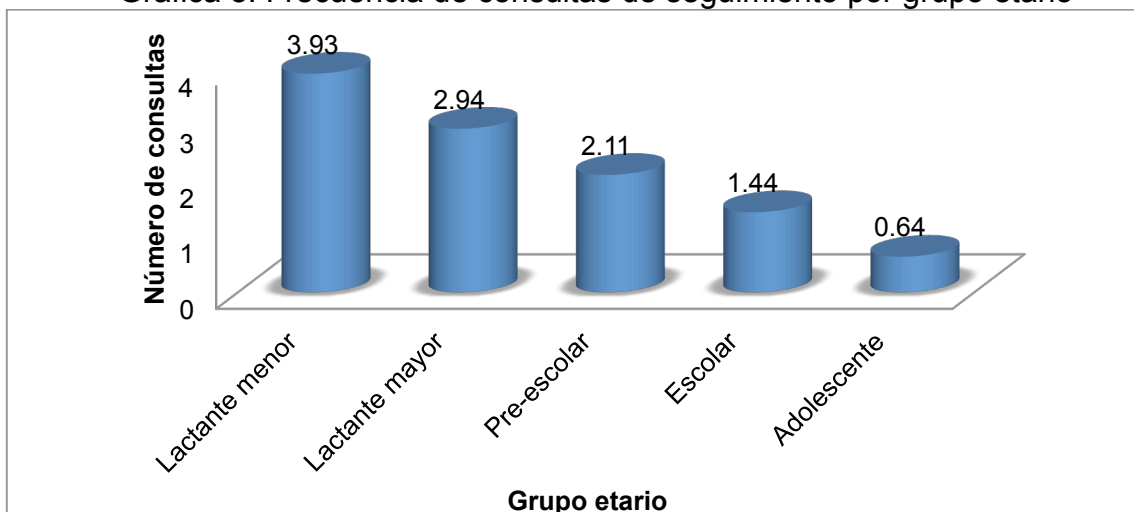
Encontramos que la dosis promedio de levotiroxina establecida en el grupo neonatal fue de 10.51 mcg/kg/día con un notable descenso progresivo en las dosis al incrementar la edad, hasta lograr una dosis media establecida de 0.68 mcg/kg/día en los adolescentes. (Gráfica 7)

Gráfica 7. Dosis promedio de Levotiroxina en mcg/kg/día por grupo etario



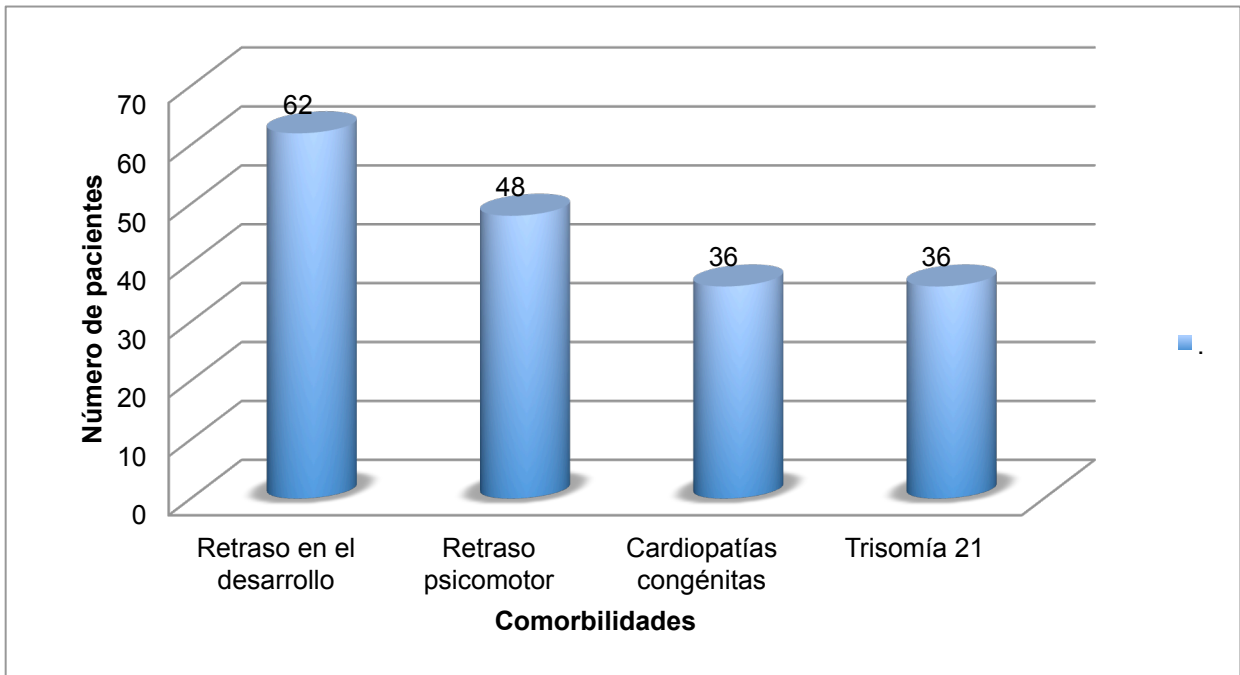
En relación al seguimiento de los pacientes, la frecuencia de consultas por año reveló un promedio de consultas significativamente mayor en el primer año de seguimiento que disminuyó progresivamente hasta la adolescencia. (Gráfica 8)

Gráfica 8. Frecuencia de consultas de seguimiento por grupo etario



Al investigar acerca de las comorbilidades detectadas en los pacientes con hipotiroidismo congénito, encontramos que el retraso en el desarrollo fue la que se registró con mayor frecuencia en 62 pacientes (24.8%) seguido de retraso psicomotor en 48 de ellos (19.2%), cabe recalcar que no encontramos registro de alteraciones auditivas y de áreas cognitivas específicas (Gráfica 9).

Gráfica 9 . Comorbilidades asociadas a hipotiroidismo congénito

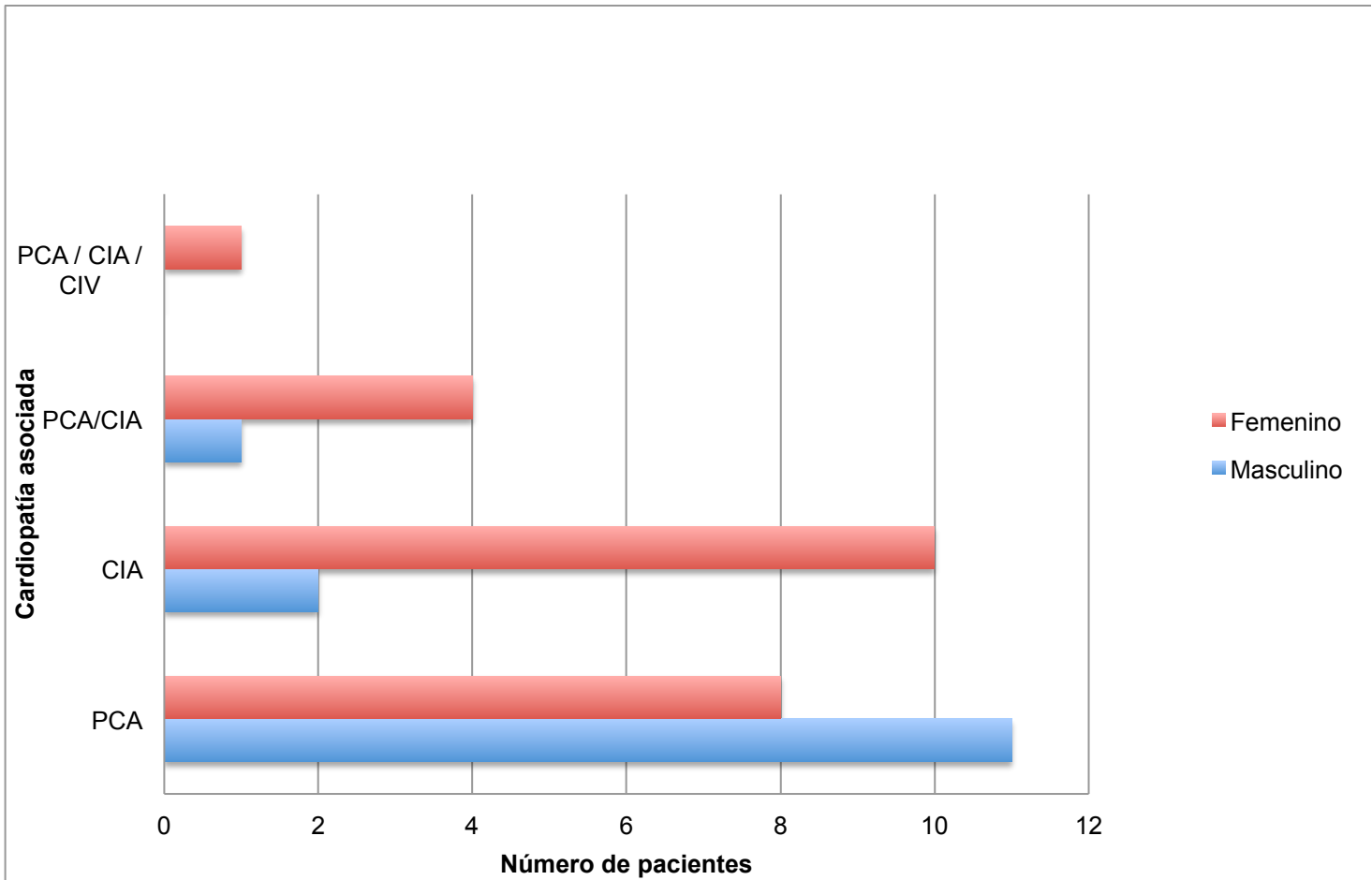


Valores expresados en frecuencia.

Con relación a las cardiopatías congénitas , 36 pacientes presentaron alguna anomalía cardíaca, la persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía más frecuente en pacientes con hipotiroidismo congénito (n= 19). Respecto a los hallazgos por género, la comunicación interauricular es la cardiopatía más frecuente en pacientes femeninos con un total de 10 casos registrados, mientras que la persistencia del conducto arterioso es la más frecuente en pacientes masculinos con un total de 11 casos registrados. Sin embargo cabe recalcar que se presentaron casos con más de una cardiopatía , siendo la combinación de la comunicación auricular con la persistencia del conducto arterioso la más frecuente presentada en un total de 4 pacientes femeninos y 1 paciente masculino. (Gráfica 10)

Gráfica 10. Cardiopatías congénitas asociadas en pacientes con Hipotiroidismo congénito por género

Valores expresados en frecuencia



PCA: persistencia del conducto arterioso, CIA: comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular,

DISCUSIÓN

El hipotiroidismo congénito es una causa de discapacidad intelectual prevenible, aunque la introducción del tamiz neonatal casi ha eliminado al hipotiroidismo congénito como causa de deterioro neurológico grave, en nuestro país no existe información actualizada sobre el estado de la enfermedad, se desconoce la etiología más frecuente, edad al diagnóstico, utilidad del tamiz neonatal y su impacto. Por ese motivo, consideramos relevante realizar una revisión de los casos de nuestros pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, con el fin de conocer las características de esta población en el momento actual.

En este estudio encontramos un predominio del hipotiroidismo congénito en mujeres, el 67.2% (168 casos) del total de casos analizados, dato concordante con lo reportado en el total de la literatura revisada de 5 años a la fecha; se reporta una prevalencia general de hipotiroidismo congénito en mujeres con una relación de 2:1 a 3:1 respecto a los hombres.

Respecto a la etiología precisa de la patología en nuestra población, no tuvimos oportunidad de determinarla debido a que en la unidad médica no contamos con acceso a pruebas moleculares para búsqueda de mutaciones genéticas que permitieran precisar el carácter esporádico/hereditario de esta enfermedad. Cabe recalcar que se registraron 18 casos en los que se identificó antecedente de madre con enfermedad tiroidea (hipotiroidismo) , *Kooistra y colaboradores*³⁹ observaron que el hipotiroidismo materno durante el embarazo puede tener repercusión en el desarrollo neuronal del feto y que incluso los hijos de madres hipotiroideas tratadas de manera subóptima muestran sutiles cambios en el desarrollo psicomotor en los primeros años de vida; por lo que valdría la pena la valoración genética de estos pacientes en búsqueda de la alteración cromosómica específica.

Rodríguez y colaboradores en 2019,⁴⁰ concluyeron que los estudios de imagen complementarios deben utilizarse como parte del abordaje diagnóstico: el gammagrama, es útil para evaluar las características del tejido tiroideo tales como localización, tamaño, forma, distribución y porcentaje de captación, mientras que el ultrasonido tiroideo ayuda a evaluar la anatomía del tejido tiroideo; sin embargo, en nuestra unidad médica no se han realizado debido a la dificultad de acceso a estos servicios, pues en el caso del ultrasonido, existe una sobresaturación de pacientes que requieren el estudio y no hay posibilidad de realizarlo en forma inmediata; por otra parte, no contamos con servicio de Medicina Nuclear, por lo que este estudio se tiene que gestionar en unidades externas, lo cual implica que tampoco se pueda realizar en forma inmediata. De tal forma que no es indispensable contar con un estudio de imagen previo al inicio del tratamiento sustitutivo, ya que éste es prioridad para salvaguardar el desarrollo óptimo de los pacientes, y siempre existe la posibilidad de realizar los estudios de imagen en etapas posteriores, recalcando que el punto de corte de edad ideal para realizarse es a partir de los tres años de edad o más debido a que es

necesario suspender el tratamiento sustitutivo para obtener un resultado certero y es hasta después de esta etapa que no existe riesgo neurológico por la interrupción de hormonas tiroideas.

Asumimos que el comportamiento de la enfermedad puede ser similar a lo reportado en un estudio realizado en población mexicana por *Rivera y colaboradores en 2018*¹³, quienes refieren que aproximadamente 98% de los casos de HCP permanente son esporádicos, la causa más frecuente es la disgenesia y su forma más común de presentación es la ectopia (65%), con localización en la base de la lengua, seguida de atireosis (ausencia de la glándula tiroides) que se manifiesta en aproximadamente 30% de los casos; dejando al hipotiroidismo congénito hereditario por disgenesias familiares en un 2% de los casos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el dato detectado con mayor frecuencia en nuestro análisis fue la hipoactividad, presente en 125 de los 250 pacientes (50%), seguido de succión débil, piel fría e hipotonía; los datos observados con menor frecuencia fueron macroglosia y fontanela amplia; que concuerdan con algunos reportes en la literatura. *Mohammad Al-Qahtani en 2020*²⁹ menciona que en la exploración inicial de un niño con hipotiroidismo congénito la piel suele aparecer icterica, seca y descamada, con aspecto marmóreo, la facies típica es de aspecto tosco, generalmente con edema palpebral y macroglosia, además de hipotonía .

Debido a los escasos datos clínicos al nacer y a la necesidad de iniciar tratamiento temprano para evitar secuelas, el HC es una enfermedad que debe buscarse intencionadamente mediante el tamiz neonatal. En México se utilizó la medición primaria de TSH¹³ hasta el año 2018, en que se incorporó la medición de T4. Nuestra serie muestra que se realizó tamiz neonatal en el 80% de los pacientes y, en los restantes, el diagnóstico se hizo una vez que se identificaron manifestaciones clínicas, lo que demuestra que al no tener cobertura universal del tamiz neonatal no se logra el objetivo fundamental del tamizaje neonatal, que es identificar oportunamente el hipotiroidismo congénito para prevenir secuelas.

En nuestro análisis se reportó una cifra de TSH en el tamiz neonatal en las pacientes de género femenino mayor con respecto al género masculino con una media de 60.04 μ UI/m y 27.53 μ UI/m respectivamente, dato concordante con los valores de TSH presentados en el perfil tiroideo de confirmación con una media de 112.86 mU/l y 77.56 mU/l respectivamente, ambos con un valor de p estadísticamente significativo. Nos llamó la atención, que en la literatura revisada no encontramos datos concordantes con este hallazgo.

Nuestra serie muestra que la dosis inicial promedio de levotiroxina es de 10.31 mcg/kg/día al (el rango registrado va de los 8.5–15mcg/kg/día); en estudios internacionales como el de *Bongers y colaboradores en 2013*³² refieren que los lactantes diagnosticados con hipotiroidismo congénito deben tratarse con Levotiroxina 10-15 mcg/kg/día, por lo que nuestros pacientes reciben la dosis

estándar referida.

Respecto a la dosis establecida en los años de seguimiento, encontramos que en el grupo de los lactantes menores el rango registrado va de los 7–12 mcg/kg/día, con un notable descenso progresivo en las dosis hasta alcanzar una dosis media de 0.68 mcg/kg/día en la adolescencia.

Considerando el impacto del hipotiroidismo congénito en el desarrollo neurológico y que el inicio temprano del tratamiento con una dosis adecuada de Levotiroxina facilita la normalización rápida de la función tiroidea³², observamos que en el 1º y 2º año de vida se realiza un seguimiento estrecho mediante consultas de valoración frecuentes (4-6 al año); a partir de 3er año disminuye significativamente el número de consultas, aunque no deja de ser importante tener un adecuado control para vigilar el crecimiento y desarrollo.

En nuestro estudio se observó un retraso en el desarrollo en el 24.8% de los pacientes de acuerdo a lo reportado por los padres y a la exploración física registrada en las notas de consulta externa; lo cual es prácticamente idéntico a lo reportado en un meta análisis realizado en 2020³⁷ por *Naafs y colaboradores*, quienes observaron un retraso en el desarrollo en el 25% de los pacientes detectados temprano versus el 56% de los pacientes detectados tardíamente.

Una debilidad detectada en nuestro estudio es que no podemos realizar una evaluación objetiva de las secuelas en el desarrollo neurológico debido a que no se realiza el seguimiento adecuado en conjunto con neurología pediátrica para realizar una evaluación completa; identificamos este punto como un área de oportunidad de mejora en los próximos años.

CONCLUSIONES

El tamiz neonatal es una herramienta muy valiosa que permite el diagnóstico oportuno de hipotiroidismo congénito, y aunque está normado en nuestro país desde hace 28 años que la cobertura debe ser universal, encontramos que esto no se cumple, por lo que no se logra el objetivo de prevenir el retraso neurológico .

El diagnóstico e inicio de tratamiento oportunos previenen el retraso del neurodesarrollo, en nuestro estudio se evidencio un diagnóstico tardío con una edad promedio al diagnóstico de 1.6 meses. En lo que respecta a la edad de inicio de tratamiento la media fue entre 1.5 y 2 meses de edad.

Hasta un 24.8% de los pacientes presentaron retraso en el neurodesarrollo como principal complicación, es fundamental evaluar objetivamente el desarrollo neurológico y realizar la búsqueda intencionada de complicaciones, por lo que se deberá implementar la valoración por neurología pediátrica en todos los pacientes como parte de su seguimiento .

Es importante determinar las características completas de la enfermedad, un área de oportunidad identificada en nuestro estudio fue la implementación de estrategias para la evaluación óptima, conocer la etiología morfológica a través de un estudio de imagen complementario y las alteraciones cromosómicas presentadas, así como la valoración integral por neurología y cardiología pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. Clin Perinatol 45 (2018) 1–18 .
(<https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.004>)
- 2) Brown RS, Alter CA, Sadeghi-Nejad A. Severe unsuspected maternal hypothyroidism discovered after the diagnosis of thyrotropin receptor blocking anti-body-induced congenital hypothyroidism in the neonate: failure to recognize and implications to the fetus. Horm Res Paediatr 2015;83(2):132–5. (<https://doi.org/10.1159/000368671>)
- 3) Santiago L. Thyroid Physiology. Disfunction and Laboratory Tests in Thyroid Diseases. Rev. ORL, 2020, 11, 3, 253-257 .
(<https://doi.org/10.14201/orl.21514>)
- 4) Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, et al. Fisiología de la tiroides y evaluación diagnóstica de los pacientes con trastornos tiroideos. Williams Tratado de Endocrinología Edición 11. 2009 p. 305-40.
- 5) Castillo M. Hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(2):140-148. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.05.001>)
- 6) Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. J Pediatr 1979;94(5): 700–5. ([https://10.1016/s0022-3476\(79\)80133-x](https://10.1016/s0022-3476(79)80133-x))
- 7) Deladoey J, Ruel J, Giguere Y, et al. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(8):2422–9. (<https://10.1210/jc.2011-1073>)
- 8) Olivieri A, Fazoezoezzwzzini C, Medda E, et al. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Horm Res Paediatr 2015;83(2):86–93. ([https:// doi: 10.1159/000369394](https://doi.org/10.1159/000369394))
- 9) Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75(6):806–10.
([https://doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04128.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04128.x))
- 10) Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, et al. Neonatal screening for

congenital hypothyroidism and phenylketonuria. *Salud Publica Mex.* 1994;36(3):249-56.

- 11) Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. Diario Oficial de la Federación, 01/04/2016, México.
- 12) Hinojosa MA, Vela M, Ibarra I, Cosío Farias AP. et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex.* 2018;SI(39):5S-13S.
- 13) Rivera A., Huerta H, Centeno Y, et al. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. *Rev Mex Pediatr* 2018; 85(1):34-40.
- 14) Peters C, Van Trotsenburg A, Schoenmakers N. Congenital hypothyroidism: update and perspectives. *European Journal of Endocrinology.* (2018) 179, R297 – R317. (<https://doi.org/10.1530/EJE-18-0383>)
- 15) Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocrine Development* 2014 **26** 60–78. (<https://doi.org/10.1159/000363156>)
- 16) Grasberger H & Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Current Opinion in Pediatrics* 2011 **23** 421–428. (<https://10.1097/MOP.0b013e32834726a4>)
- 17) Chow YP, Abdul Murad NA, Mohd Rani Z, et al. Exome sequencing identifies SLC26A4, GJB2, SCARB2 and DUOX2 mutations in 2 siblings with Pendred syndrome in a Malaysian family. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 40. (<https://doi.org/10.1186/s13023-017-0575-7>)
- 18) Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med.* 2012; 366(3): 243-249. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110296>)
- 19) Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev.* 2014; 26: 118-129. (<https://doi.org/10.1159/000363159>)
- 20) Ares S, Rodríguez A, Alija M, et al. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:183-203.
- 21) Ares S, Temboury C, Chueca MJ, et al. Recomendaciones para el

- diagnóstico y seguimiento del feto y del recién nacido hijo de madre con patología tiroidea autoinmune. *Anal Pediatr (Barc)*. 2018; 84(4):195-262. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.07.006>
- 22) Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G; Spanish Preterm Thyroid group. Iodine during the neonatal period: too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20 Suppl 1:163-6.
- 23) Segovia R, De Sotto D, Caimari M, et al . Valores de hormonas tiroideas en el prematuro y evolución con la edad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018 ; 9 (1) : 7-13. (<https://10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Apr.440>)
- 24) SEEP Grupo de trabajo de tiroides. Pautas de monitorización y seguimiento. 2015. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>. Consultado a 12- Diciembre-2020.
- 25) Rodríguez A, Fernández B, Rodríguez M. Hipotiroidismo congénito y neonatal. *Pediatr Integral* 2011; XV(7): 643-653
- 26) Grüters A, Jenner A, Krude H. Longterm consequences of congenital hypothyroidism in the era of screening programs. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab*. 2002; 16: 369-82. (<https://doi.org/10.1053/beem.2002.0202>)
- 27) Rastog MV, LaFranchi S. Congenital hypothyroidism. *J Rare Dis* 2010, 5; 1: 1-22 (<https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>)
- 28) Flores C, Coronado I, Ortega C. et al. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. *Perinatol Reprod Hum*. 2018;**32(1)**:43-52 . (<https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.04.003>)
- 29) Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020; 1 : 1-7 (<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1838480>)
- 30) Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol*. 2004;61(3):285–298. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x>)
- 31) Wassner A. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs*. 2017 Aug;19(4):291-301. (<https://doi.org/10.1007/s40272-017-0238-0>)

- 32) Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, et al . Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4499–506. (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2175>)
- 33) Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, et al. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2014;144(6):747–52. (<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.021>)
- 34) Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2):R67–77 . (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0777>)
- 35) Rodriguez A, Ruidibro B, Dulin E. Child with congenital hypothyroidism follow-up. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (2): 41- 48. <https://doi.10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.258>)
- 36) Nijat V, Özgelen S, Cetinkaya S. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27(5-6): 485–489 (<https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0282>)
- 37) J Naafs, L Vendrig, J Limpens et al .Cognitive outcome in congenital central hypothyroidism: a systematic review with meta-analysis of individual patient data *European Journal of Endocrinology* (2020) 182, 351–361 (<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0874>)
- 38) Kempers M, Van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, et. Al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 919–924 (<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1538>)
- 39) Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics.* 2006;117(1):161-7.
- 40) Rodríguez A, Chueca M , Alija M , et, AL. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado

neonatal. An Pediatr (Barc). 2019;90(4):250.e1-250.e8