



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

PERSPECTIVA GLOBAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO, REVISIÓN DE LA LITERATURA.

GLOBAL PERSPECTIVE OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM, LITERATURE REVIEW.

Natalia Rodríguez Valle

Investigador Independiente, Colombia

Marialy Galvan Amell

Investigador Independiente, Argentina

Tatiana Negrete Correa

Investigador Independiente, Colombia

Daniela Ortiz Hernandez

Investigador Independiente, Colombia

Veronica Bolaño Charris

Investigador Independiente, Colombia

Arianna Castellano Gil

Investigador Independiente, Colombia

Yuranis Navarro Alvarez

Investigador Independiente, Colombia

Jose Sanchez Hernandez

Investigador Independiente, Colombia

Estefania Gomez Chamorro

Investigador Independiente, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.15616

Perspectiva global del hipotiroidismo congénito, Revisión de la literatura

Natalia Rodríguez Valle¹

manavalle07@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-3803-4895>

Investigador Independiente
Colombia

Marialy Galvan Amell

galvanamellmarialy@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-2053-5999>

Investigador Independiente
Argentina

Tatiana Negrete Correa

tatinegrete_18@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-8022-103X>

Investigador Independiente
Colombia

Daniela Ortiz Hernandez

danielaortizhdez@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-1401-1472>

Investigador Independiente
Colombia

Veronica Bolaño Charris

veronicabch98@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-4766-8251>

Investigador Independiente
Colombia

Arianna Castellano Gil

arianna.cgil@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-8280-8566>

Investigador Independiente
Colombia

Yuranis Navarro Alvarez

yuranis_3994@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-9534-5754>

Investigador Independiente
Colombia

Jose Sanchez Hernandez

Josesanhe16@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-4484-4313>

Investigador Independiente
Colombia

Estefania Gomez Chamorro

estefaniagomez1603@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-1558-0191>

Investigador Independiente
Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: manavalle07@gmail.com

RESUMEN

Desde mediados del siglo XIX se reportaron los primeros datos de ausencia de glándula tiroidea en un niño, a partir de aquí se iniciaron múltiples investigaciones donde el resultado principal de la patología fue la carencia de hormonas tiroideas desde el nacimiento. Si bien no se presenta una clínica florida, las consecuencias de un diagnóstico tardío pueden generar un pronóstico neurológico desfavorable. Aquí radica la necesidad de identificar esta enfermedad en las etapas más tempranas de la vida, previniendo la involución neurológica, ligada al hipotiroidismo congénito (HC), con un abordaje terapéutico multidisciplinar, suplementación exógena de hormona tiroidea y un seguimiento médico estricto. El objetivo de esta revisión de tema es mostrar una perspectiva general del hipotiroidismo congénito, sin desconocer antecedentes históricos y conceptos fisiopatológicos propios de la enfermedad, debido a que es importante documentar al personal médico que realizando un diagnóstico adecuado y temprano se pueden prevenir complicaciones neurológicas que afecten la calidad de vida de los pacientes y desgasten los sistemas de salud.

Palabras clave: hipotiroidismo, hormonas, genes, levotiroxina



Global perspective of congenital hypothyroidism, Literature review

ABSTRACT

Since the mid-nineteenth century, the first data on the absence of a thyroid gland in a child were reported, and from here multiple investigations were initiated where the main result of the pathology was the lack of thyroid hormones from birth. Although it does not present a florid clinical picture, the consequences of a late diagnosis can generate an unfavorable neurological prognosis. Here lies the need to identify this disease in the earliest stages of life, preventing neurological involution, linked to congenital hypothyroidism (CH), with a multidisciplinary therapeutic approach, exogenous thyroid hormone supplementation and strict medical follow-up. The objective of this topic review is to provide a general perspective of congenital hypothyroidism, without ignoring the historical background and pathophysiological concepts of the disease, because it is important to inform medical personnel that by making an adequate and early diagnosis, neurological complications that affect the quality of life of patients and wear down health systems can be prevented.

Keywords: hypothyroidism, hormones, genes, levothyroxine

Artículo recibido 17 octubre 2024

Aceptado para publicación: 20 noviembre 2024



INTRODUCCIÓN

Antecedentes Históricos

Un poco antes del siglo XIX, fue identificado el déficit de hormona tiroidea como causa importante de retardo en el crecimiento y desarrollo. En 1850, Curling identificó al primer niño con manifestaciones clínicas propias del hipotiroidismo congénito y posteriormente durante su autopsia se percató de la ausencia de glándula tiroidea. Osler comprobó la irreversibilidad del daño neurológico, aún después de establecer el tratamiento (1). Así se demostró la insustituible acción de hormonas tiroideas (HT) sobre el sistema nervioso, fundamental para alcanzar la normalidad del individuo (1,2). En 1944, Bruchy y McCune describieron el desarrollo mental en niños hipotiroideos recibiendo tratamiento apropiado; en 1972, Klein y colaboradores informaron que el tratamiento antes de los 3 meses de edad mejora el pronóstico en el desarrollo mental, y que había mayores riesgos de daño cerebral irreversible si el tratamiento no se iniciaba antes de este periodo de tiempo (2,3). En la década de los 70, se dió el preludio para el tamizaje neonatal (TN) y en 1974, Quebec Jean H. Dussault y cols utilizaron la técnica inicial de tamizaje midiendo niveles de tiroxina (T4) mediante radioinmunoanálisis en sangre por papel filtro. Años después se establecieron programas de tamizaje en diversos países con finalidad de disminuir falsos positivos y contribuir a la detección temprana de la patología (4).

Desarrollo y fisiología de la glándula tiroides en el feto

La tiroides es el primer órgano endocrino que se desarrolla durante la gestación y su formación inicia en el piso de la faringe a los 22 días de concepción. La glándula tiroides aparece como proliferación epitelial en el piso de la faringe, entre el tubérculo impar y la cúpula. Posteriormente la tiroides desciende delante del intestino faríngeo como divertículo bilobulado; esta permanece unida con la lengua por medio del conducto tirogloso, que luego desaparece (1).

El desarrollo de la glándula tiroides continúa en descenso, por delante del hueso hioides y cartílagos laríngeos; en la séptima semana se ubica frente a la tráquea, posteriormente se forma un istmo pequeño en la línea media y dos lóbulos. Su función inicia al finalizar el tercer mes con los primeros folículos de coloide; las células foliculares comienzan con la producción de coloide, fuente de hormonas tiroideas como la tiroxina y triyodotironina (1,2). **En la tercera y cuarta semana** de vida embrionaria del suelo de la faringe se forma el divertículo medio, entre las primeras y segundas bolsas branquiales, constituido



por proliferación endodérmica; esta depresión que se forma es el foramen *caecum* o agujero ciego. Un cordón sólido de células forma el conducto tirogloso, luego continúa en descenso hacia abajo y ventral hasta la faringe, ubicándose en el hueso hioides en formación. (2) **En la séptima semana** llega a su posición definitiva, ubicándose entre el tercer y sexto anillo traqueal, el conducto tubular se divide en varios cordones celulares formando el istmo y lóbulos laterales de la tiroides. (2) **En la octava semana** el conducto tirogloso se degenera, formando el agujero ciego. En ocasiones se observa un remanente que es la pirámide de Lalouette (ó lóbulo piramidal) frecuente en el 50%. Si el conducto no se degenera, se forman quistes del conducto tirogloso. **Finalizando la décima semana** aparece luz en los folículos. **A las 12 semanas** aparecen los coloides, la TSH comienza a secretarse y se incrementa hacia las 18 semanas. **En la semana 14** inicia la producción de las hormonas tiroideas. **A las 20 semanas** el eje hipotálamo- hipófisis tiroideo inicia su función. (2) La cuarta bolsa faríngea origina al cuerpo ultimobranquial, luego la cápsula de la glándula se forma en etapa tardía del feto a partir del tejido mesenquimatoso vecino y pueden formarse tejidos no tiroideos o paratiroideos. (2)

Epidemiología

A nivel mundial la incidencia de hipotiroidismo congénito varía entre 1:2000 y 1:4000 casos por recién nacido vivos (3,4), con mayor incidencia en prematuros (4); las variaciones epidemiológicas pueden ser el resultado de las distintas ubicaciones geográficas y los factores de riesgo ligados a ellas (5). El hipotiroidismo congénito primario es el adicional. Uno de esos sistemas es el control de la entrada de la hormona tiroidea más prevalente en edad pediátrica (3), mientras el hipotiroidismo congénito transitorio es más común en recién nacidos prematuros (4), a nivel mundial el 71% de los nacimientos ocurren en áreas donde no existen programas de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito (5), lo que limita un tratamiento oportuno, ocasionando una carga económica y desafío para la salud pública por las consecuencias principalmente neurológicas en estos niños (4,5).

En América Latina hay una diversidad de programas establecidos por los gobiernos nacionales para el cribado neonatal (6). Existen datos de países como Argentina que muestran una incidencia de 1:3.108 nacidos vivos (3). En Colombia desde el año 2000 se creó el programa de tamizaje neonatal para HC, y existen varios trabajos que reportan la incidencia de hipotiroidismo congénito, uno de ellos realizado en



el hospital universitario san Ignacio, entre 2001 y 2017 que indican una incidencia de 1:2183 nacidos vivos (3,7,9).

Fisiopatología

El sistema neuroendocrino despliega un papel crucial en la regulación de una amplia gama de funciones fisiológicas a lo largo de las distintas etapas del desarrollo, un ejemplo paradigmático de esta compleja red regulatoria se evidencia en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT). El mantenimiento del adecuado suministro de hormona tiroidea se logra a través de un sofisticado mecanismo de retroalimentación, en el cual interaccionan el hipotálamo, la hipófisis y la glándula tiroides, coordinando la producción y liberación de hormonas tiroideas de manera precisa y eficiente. El hipotálamo desencadena la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que estimula la síntesis y secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la hipófisis anterior. La TSH, a su vez, actúa sobre la glándula tiroides para inducir la biosíntesis y secreción de las hormonas tiroideas, estableciendo así un sistema de retroalimentación hormonal esencial para la regulación del metabolismo y otras funciones fisiológicas.

La glándula tiroides, está compuesta por folículos tiroideos, formados por células cuboidales, y produce la Tiroglobulina, molécula precursora de las hormonas tiroideas: Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3). Las células parafoliculares o células C, presentes fuera de los folículos, sintetizan la calcitonina, crucial para la homeostasis del calcio.

Un suministro disminuido de hormona tiroidea estimula la secreción de la hormona liberadora de tirotropina del hipotálamo y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) de los tirotrofos de la hipófisis anterior, que, a su vez, estimula a las células foliculares tiroideas. Por el contrario, el exceso de hormona tiroidea apaga el sistema a través de la misma vía hasta que se restablece un estado estable. Los requerimientos locales de hormona tiroidea se ajustan mediante mecanismos en la célula a través de transportadores transmembrana activos (16)

La síntesis de estas hormonas requiere la captación de yoduro desde la sangre hasta el citosol de las células foliculares. Durante este proceso, las células foliculares sintetizan tiroglobulinas, las almacenan en vesículas y las liberan en la luz del folículo. En las células foliculares, el yoduro se oxida rápidamente y se une a los aminoácidos de la tiroglobulina. Finalmente, la presencia y abundancia de receptores de



hormona tiroidea (TR), a través de los cuales se media la acción de la hormona tiroidea, determinan el tipo y grado de respuesta hormonal. La acción tiene lugar tanto en el núcleo como en el citosol de la célula diana (20,21)

La función de los transportadores de hormonas tiroideas en las células es esencial para su distribución y acción en todo el cuerpo (22). La acción de TR en el núcleo se conoce como efecto genómico. (23) Hay dos TR: TR-alfa y TR-beta, que están codificados por genes separados ubicados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente. Además, se sintetizan diferentes isoformas mediante transcripción y empalme alternativos. Los receptores tienen similitudes estructurales y de secuencia con los dominios de unión al ADN y de unión a T3. Otras regiones de las moléculas participan en la dimerización con otro TR (homodimerización) u otro tipo de receptor nuclear (heterodimerización), así como en la unión de cofactores proteicos correpresores y coactivadores (24,25).

En el núcleo celular, los receptores de hormonas tiroideas (TR) ejercen su función como factores de transcripción, modulando la expresión de genes específicos que contienen una secuencia de ADN conocida como elemento de respuesta a la hormona tiroidea (TRE). Los dímeros de receptores sin ligando (sin T3) se unen a los TRE y reclutan proteínas correpresoras, lo que resulta en la represión de la expresión de genes que normalmente son activados por T3. Sin embargo, cuando la hormona tiroidea (T3) se une a los receptores, se produce un cambio conformacional en la molécula del receptor, lo que conlleva a la liberación de las proteínas correpresoras, la disociación de los dímeros y la formación de heterodímeros entre los TR y receptores X de retinoides. Estos heterodímeros se unen luego a proteínas coactivadoras, promoviendo así la transcripción de los genes diana y, en última instancia, incrementando la síntesis de proteínas específicas. A través de este mecanismo, genes como el de la yodotironina desyodasa tipo 1 experimentan una regulación positiva, mientras que el gen de la subunidad beta de la tirotropina se ve negativamente regulado (14,15,16).

Para liberar las hormonas tiroideas T4 y T3, la Tiroglobulina se reabsorbe en células foliculares en forma de gotas de coloide. Las enzimas de los lisosomas desprenden la T3 y T4 de la tiroglobulina. Estas hormonas, al ser solubles, atraviesan la membrana plasmática hacia el espacio intersticial y luego ingresan a la circulación sanguínea. La T4 prevalece en cantidad sobre la T3, siendo el 99% transportadas por la globulina de unión a las tiroxinas (TBG). Al llegar a las células diana, la T4 pierde

un yodo y se transforma en T3. Estas hormonas desempeñan un papel crucial en la mayoría de las funciones orgánicas, activándolas y manteniendo el ritmo vital (17)

La importancia de la hormona tiroidea en el desarrollo cerebral humano es fundamental. Diversos factores regulan los niveles de la hormona tiroidea activa (T3) en el receptor, y cualquier alteración durante fases críticas del desarrollo puede ocasionar déficits cognitivos y motores graves y persistentes (26).

El eje tiroideo fetal se vuelve funcional hacia el final del primer trimestre del embarazo. Durante este periodo crucial, el desarrollo neurológico del feto está intrínsecamente vinculado a las concentraciones adecuadas de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) maternas, las cuales atraviesan la barrera placentaria y protegen al feto de condiciones como el hipotiroidismo. Los neonatos nacidos sin una glándula tiroidea funcional muestran niveles de T4 al momento del nacimiento que oscilan entre el 20% y el 50% de la concentración encontrada en neonatos normales, fenómeno explicado por el paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas (18, 19, 20).

En recién nacidos a término, las concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides se elevan a 60-80 mU/L en la primera hora postparto debido a la exposición al frío y al pinzamiento del cordón umbilical (18.) A medida que transcurren las horas, los niveles de TSH disminuyen a 6-10 mU/L una semana después del nacimiento. El aumento de TSH estimula la secreción de hormona tiroidea, alcanzando un máximo de 22 mcg/dL para T4 y 250 ng/dL para T3 a las 36 horas de vida, disminuyendo gradualmente en el primer mes, pero manteniéndose ligeramente superiores a los niveles adultos de referencia. A las cuatro semanas, los valores de referencia son T4 total de 7 a 16 mcg/dL, T4 libre de 0,8 a 2 ng/dL y TSH de 0,5 a 6 mU/L. En recién nacidos prematuros, estos valores varían según la edad gestacional (27).

La concentración de tiroglobulina (TG) experimenta una disminución a lo largo del primer año de vida, alcanzando valores equiparables a los de adultos entre los 6 y 12 meses. En casos de hipotiroidismo congénito, se presenta un flujo aumentado de hormona tiroidea materna hacia el feto, resultando en concentraciones de T4 en el cordón umbilical que oscilan entre un 25% y un 50% de lo estimado normal (21,22).



Las hormonas tiroideas circulan periféricamente unidas a diversas proteínas, principalmente la globulina de unión a la tiroxina (TBG), así como a la transtiretina y la albúmina. En los tejidos periféricos, su acción se desencadena mediante la unión a receptores específicos en el ADN (TRa1, TRp1, TRp2, TRp3). Cualquier alteración en estos niveles puede resultar en hipotiroidismo (27).

Factores de riesgo y Etiología

Los factores de riesgo son múltiples, como etnia, algunas enfermedades genéticas familiares, síndrome de Down, según la edad gestacional prematuridad y postérmino, bajo peso al nacer, grande para la edad gestacional, consanguinidad de padres y embarazos múltiples (1,20,21)

En recién nacidos con trisomía 21 existe mayor incidencia de hipotiroidismo congénito (1:50 recién nacidos). La posible teoría relaciona al cromosoma 21 adicional con un desequilibrio de dosis genómica de genes sensibles a las dosis que interfieren con la producción de hormona tiroidea (17,19).

En una revisión sistemática publicada en 2019 se encontró la falta y exceso de yodo, parto prematuro, gestantes añosas, sexo masculino, retinopatía de la prematuridad, gestación gemelar, madre con patología tiroidea autoinmune, retraso del crecimiento intrauterino y parto por cesárea como factores de riesgo para HC (20,21).

Existen varios mecanismos que influyen en la etiología; si la alteración es de la glándula tiroides se clasifica como hipotiroidismo congénito primario relacionado con alteración en la morfología de la glándula, pueden ser de diferentes tipos como agenesia, hipoplasia, ectopia y hemiagenesia; que ocurren de forma espontánea, y en pocos casos se correlacionan con origen genético (4,5,6).

Las causas hereditarias engloban el 2% de las etiologías, como las disgenesias familiares, dishormogénesis por defectos genéticos de hormonas tiroideas e insensibilidad parcial a la hormona tiroidea (18).

En aproximadamente 2% de los casos existe una causa genética. Se han descrito mutaciones en algunos genes encargados de la regulación en el desarrollo de la glándula tiroides (*Gen NKX2-5, JAG1, CDCA8, TPO, GLIS3, PAX8, TTF2, NKX2-1*), los cual se asocian con anomalías congénitas en otros tejidos (20).

Clínica

La presentación temprana de la clínica es infrecuente, porque existe un paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas, por esto más del 95% de los neonatos son asintomáticos. Los signos y



síntomas frecuentes son ictericia prolongada, fontanela amplia, dificultad durante la alimentación por ausencia del reflejo de succión y dificultad respiratoria, ocasionando también ganancia inadecuada de peso, Las manifestaciones que orientan principalmente a la sospecha de este trastorno en neonatos son hiperbilirrubinemia indirecta prolongada, fontanela posterior >0.5 cm, retraso del crecimiento, hipotermia y bocio. El HC permanente se clasifica como aislado o sindrómico; este último es consecuencia de mutaciones genéticas asociadas al desarrollo de la glándula tiroidea, por lo que es importante una identificación temprana de la clínica que oriente a sospechar un síndrome asociado (4,18,19,20,21). Entre estos, el Síndrome de Bamforth-Lazarus, caracterizado por disgenesia tiroidea, paladar hendido y cabello puntiaguda con o sin atresia de coanas bilateral o epiglotis bífida (mutaciones en gen FOXE1); Síndrome cerebro-pulmón-tiroides (BLT) que se manifiesta con su triada clásica de hipotiroidismo como síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, enfermedad pulmonar intersticial y anomalías neurológicas (mutaciones en gen NKX2-1); y también está el síndrome de Allagille tipo 1, con tiroides in situ, malformaciones hepáticas y cardíacas (mutaciones en gen JAG1) (21,22). En la mayoría de casos presenta clínica inespecífica como adinamia, hipersomnia, estreñimiento, macroglosia, distensión abdominal con hernia umbilical e intolerancia al frío. Si el manejo no es instaurado los primeros meses de vida, se presenta una exacerbación de manifestaciones neurológicas como retraso cognitivo y del crecimiento, otras alteraciones como ataxia, estrabismo y sordera neurosensorial; ocasionando mayor riesgo de deterioro neurológico. Es importante destacar la importancia de la adecuada función de la hormona tiroidea en el desarrollo del sistema nervioso central los primeros años de vida (4,5,7).

Diagnóstico

Este trastorno se caracteriza por disfunción variable del eje hipotalámico- hipofisario-tiroideo ocasionando como consecuencia defectos en la producción de hormona tiroidea ya sea por alteración de la función de la glándula (disgenesia) o disfunción en la síntesis de la hormona (dishormogénesis) que va a ocasionar la sintomatología descrita (1).

El diagnóstico temprano tiene un rol importante en las secuelas si el paciente no recibe un tratamiento oportuno. Se han realizado grandes avances a nivel mundial para poder tener este diagnóstico posterior al nacimiento (2).



El cribado neonatal para el HC se inició en los años 1970 a nivel mundial y desde entonces, ha sido la prueba Gold standard para diagnosticar de manera precoz esta patología, consiguiendo reducir significativamente las secuelas neurológicas derivadas de ésta (4). El examen consiste en tomar una muestra de sangre de talón o cordón umbilical, llevado a una tira reactiva para evaluar niveles TSH, T4 y T4 libre (T4L); aunque algunos países manejan el cribado solo con TSH (3).

Esta anomalía en neonatos se presenta cuando los niveles de TSH se encuentran elevados con niveles de T4 libre normal o disminuido. (3) Los niveles de TSH cambian para cada región por la dificultad de llegar a un consenso unificado a nivel mundial. Mostrando variabilidad de la incidencia de la patología, de acuerdo al valor que se considera elevado. Los cribados que solo miden TSH tienen la limitación de detectar el hipotiroidismo congénito central o secundario. (4)

En casos de niveles disminuidos de TSH y T4L se debe pensar en un hipotiroidismo congénito secundario o central, donde la causa sería un daño cerebral, hemorragia intraventricular, insuficiencia del hipotálamo y disfunción de la glándula pituitaria. Es importante medir la función tiroidea de acuerdo a los valores por edades (ver anexo 1) (8).

El cribado neonatal no es una prueba diagnóstica, y una vez los resultados son positivos se deben realizar estudios complementarios para confirmar el diagnóstico y la posible etiología. Estos estudios se encuentran en la tabla N°1

Tabla 1. Diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito

Estudio etiológico	Exploración clínica, anamnesis personal y familiar. TSH y T4 libre: confirmación con TSH elevada y valores de T4 libre disminuidos. Determinación de TGB: informa presencia de glándula tiroidea. Anticuerpos anti-TGB, antiperoxidasa y antirreceptor de TSH:
Pruebas complementarias	informan sobre la etiología del HC. Yodo en sangre elevado: indica exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.
Imágenes	Gammagrafía tiroidea con la administración del isótopo Tc99m vía parenteral: orienta a la etiología del proceso por captación en ausencia o presencia del órgano; agenesia (ausencia total), ectopia (fuera de lugar), hemiagenesia (mitad de glándula), hipoplasia (glándula hipertrofiada) y las dishormonogénesis que se presentan con glándula in situ y son de causa genética.

TGB tiroglobulina basal, Anticuerpos anti-TGB anticuerpos antitiroglobulina, TSH hormona estimulante del tiroides.



Modificado de: Rosca I, Turenschi A, Nicolescu A, et al., Endocrine Disorders in a Newborn with Heterozygous Galactosemia, Down Syndrome and Complex Cardiac Malformation: Case Report. Medicina (Kaunas). 2023 Apr 28;59(5):856.

En los pacientes prematuros, de bajo peso al nacer, sépticos, con riesgo de hipotiroidismo congénito, cuyo cribado reporta negativo, se recomienda realizar una segunda prueba entre el décimo y décimo cuarto día de vida para evitar los falsos negativos (28).

Manejo terapéutico, pronóstico, seguimiento y avances futuros

El tratamiento con levotiroxina (L-T4) debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico de HC. Los programas NBS y el inicio temprano del tratamiento con L-T4 (antes de las 2 semanas de vida) pueden prevenir déficits intelectuales y optimizar resultados del desarrollo neurológico. La L-T4 sola es el tratamiento de elección. La dosis inicial depende de la gravedad del HC. Se recomienda una dosis inicial de L-T4 más alta, de 10 a 15 ug/kg/día en recién nacidos con un nivel de T4 muy bajo, en lactantes a término con HC grave la dosis es 50 ug/día. Una dosis inicial alta de L-T4 puede normalizar la T4 sérica en 3 días y la TSH en dos semanas de tratamiento. La mayoría de bebés nacidos a término con HC grave requieren dosis altas de L-T4 a corto plazo (50 ug por día), con una reducción de la dosis a 37,5 ug por día después de que se normaliza la TSH para evitar un tratamiento excesivo (21,30).

Los comprimidos de L-T4 triturados y mezclados con una pequeña cantidad de agua o leche materna de 1 a 2 ml se pueden administrar por vía oral mediante una cuchara pequeña o una jeringa. La L-T4 debe administrarse a la misma hora todos los días y con intervalos del día diferentes a la administración de calcio, hierro y soja para evitar interferencias con la absorción de la L-T4 (29, 30).

Las pautas actuales recomiendan tratamiento con L-T4 hasta al menos los 36 meses de edad. En ese momento, se puede considerar una prueba de LT4 para determinar la permanencia del hipotiroidismo congénito. El HC transitorio es más común en recién nacidos prematuros o con muy bajo peso al nacer. Una dosis de L-T4 inferior a 2,8 mcg/kg/día en el tercer año de tratamiento es un predictor de HC transitoria. Por lo tanto, puede ser posible la interrupción temprana del tratamiento con L-T4 a los 2,5 años con una monitorización cuidadosa de TFT (función tiroidea) (28,30). Los exámenes de función tiroidea deben repetirse en 2 semanas después de un tiempo de prueba sin la terapia. Si la repetición de



TFT es anormal, se debe reiniciar L-T4. Si la TFT repetida es normal, la TFT se puede repetir nuevamente en 1 a 2 meses para garantizar un estado normal de la hormona tiroidea (17,30).

Pronóstico

En general, los resultados del desarrollo neurológico en hipotiroidismo congénito (HC) son excelentes. El inicio temprano y adecuado de la terapia antes de la 2ª semana de vida, el resultado es una inteligencia global adecuada. Sin embargo, se pueden observar déficits leves o sutiles en las habilidades verbales, de atención, memoria o desarrollo motor, particularmente en aquellos con HC grave. La gravedad de HC y el nivel de T4 previo al tratamiento son predictores importantes de resultados cognitivos y motores adversos. Estudios sugieren que niños con agenesis tiroidea tienen un coeficiente intelectual más bajo que aquellos con disgenesia, esto es ocasionado posiblemente por la lesión cerebral que ocurre prenatalmente (14,15,30). En HC grave, las dosis iniciales altas de L-T4 (10 a 15 mcg/kg) normalizan rápidamente las concentraciones séricas de TSH, logrando un coeficiente intelectual global normal a los 4 años de edad y en adultos jóvenes. Además, cuando los niños con HC e iniciación temprana de LT4 se comparan directamente con sus propios hermanos, exhiben una leve pérdida de coeficiente intelectual. Esta pérdida se puede minimizar hasta cierto punto si se proporciona una dosis inicial más alta. El crecimiento y maduración de la edad ósea no se ven afectados por una dosis tan alta (25,30).

Seguimiento

La primera prueba repetida de función tiroidea, que incluye T4 libre y TSH, se realizará 1 a 2 semanas después del inicio de la terapia con L-T4 con TFT de seguimiento cada dos semanas hasta una normalización completa de la TSH. Se recomienda repetir TFT cada 1 a 3 meses hasta el año de edad. Los niños deben tener visitas de seguimiento con TFT obtenida cada 2 a 4 meses entre las edades de 1 a 3 años y cada 3 a 12 meses hasta que se complete el crecimiento. Se pueden programar controles y evaluaciones de laboratorio más frecuentes para pacientes con mala adherencia o niveles anormales. Cualquier ajuste de dosis de L-T4 o cambio de formulación requiere repetir la TFT en 4 a 6 semanas. El objetivo del tratamiento es mantener la T4 total en la mitad superior del rango de referencia específico para la edad y el nivel de TSH dentro del rango de referencia específico para la edad (8,22,30).



CONCLUSIONES

Desde etapas pre y postnatales las hormonas tiroideas juegan un papel importante en el proceso evolutivo del ser humano. Son cruciales para su desarrollo global, de aquí radica la necesidad de realizar un abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico para identificar desde etapas tempranas las condiciones en las cuales existen carencias de estas hormonas; por lo que destacamos la generalidad de esta amplia patología en nuestro trabajo, instando a la comunidad médica a seguir trabajando en la identificación temprana del hipotiroidismo congénito y así prevenir disfuncionalidad neurológica que es la consecuencia más negativa de la no detección de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown RS, Demmer, LA. The etiology of thyroid dysgenesis -still an enigma after all these years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9):4069-4071
2. Alfredo Jacome Roca, Descubrimiento del hipotiroidismo, *Revista de endocrinología diabetes y metabolismo*, volumen 4:4, Nov. 2017
3. Peñaloza L, Forero C, Céspedes C. Characterization of patients diagnosed with congenital hypothyroidism at the Hospital Universitario San Ignacio between 2001 and 2017. *Biomedica.* 2020 Sep 1;40(3):528-533. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.5334. PMID: 33030831; PMCID: PMC7666848.
4. C.M Flores-Robles, I.A Coronado-Zarco, C. Ortega-Gonzalez, G- Arreola Ramirez, E. Reyes-Muñoz, Neonatal screening for congenital hypothyroidism: Current evidence analysis and screening proposal in the Mexican population, *Perinatología y Reproducción*, 2018; 32(1):43-52
5. Klosinska, M.; Kaczynska, A.; Ben-Skowronek, I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns—The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, 860862. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Léger, J.; Olivieri, A.; Donaldson, M.; Torresani, T.; Krude, H.; van Vliet, G.; Polak, M.; Butler, G.; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus



- guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, 99, 363–384. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Burns, R.; O’Herlihy, C.; Smyth, P.P.; Farebrother, J.; Naude, C.E.; Nicol, L.; Andersson, M.; Zimmermann, M.B.; Evans, K.A.; Rich, D.Q.; et al. The Placenta as a Compensatory Iodine Storage Organ. *Thyroid* **2011**, 21, 541–546. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 8. Trumpff, C.; Vanderfaeillie, J.; Vercruysse, N.; De Schepper, J.; Tafforeau, J.; Van Oyen, H.; Vandevijvere, S. Protocol of the PSYCHOTSH study: Association between neonatal thyroid stimulating hormone concentration and intellectual, psychomotor and psychosocial development at 4–5 year of age: A retrospective cohort study. *Arch. Public Health* **2014**, 72, 27. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
 9. Rosca, I.; Turenschi, A.; Nicolescu, A.; Constantin, A.T.; Canciu, A.M.; Dica, A.D.; Bratila, E.; Coroleuca, C.A.; Nastase, L. Endocrine Disorders in a Newborn with Heterozygous Galactosemia, Down Syndrome and Complex Cardiac Malformation: Case Report. *Medicina* **2023**, 59, 856. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 10. Cooke E., Coles L., Staton S., Thorpe K., Chawla J. *Communicating the Complex Lives of Families That Include a Child with Down Syndrome. Health Sociol. Rev. J. Health Sect. Aust. Sociol. Assoc.* 2023;32:1–23. doi: 10.1080/14461242.2022.2161405. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 11. Benhaourech S., Drighil A., Hammiri A. *El Congenital Heart Disease and Down Syndrome: Various Aspects of a Confirmed Association. Cardiovasc. J. Afr.* 2016;27:287–290. doi: 10.5830/CVJA-2016-019. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 12. Amr N.H. *Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. Acta Biomed.* 2018;89:132–139. doi: 10.23750/abm.v89i1.7120. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 13. Fort P., Lifshitz F., Bellisario R., Davis J., Lanes R., Pugliese M., Richman R., Post E.M., David R. *Abnormalities of Thyroid Function in Infants with Down Syndrome. J. Pediatr.* 1984;104:545–549. doi: 10.1016/S0022-3476(84)80544-2. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]



14. Bull M.J. *Health Supervision for Children with Down Syndrome. Pediatrics.* 2011;128:393–406. doi: 10.1542/peds.2011-1605. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Karlsson B., Gustafsson J., Hedov G., Ivarsson S.A., Annerén G. *Thyroid Dysfunction in Down's Syndrome: Relation to Age and Thyroid Autoimmunity. Arch. Dis. Child.* 1998;79:242–245. doi: 10.1136/ad.79.3.242. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Eichenwald E.C., Hansen R.A., Martin C.R., Stark A.R. *Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. Volume 8. Wolters Kluwer; Mumbai, India: 2021.* [[Google Scholar](#)]
17. Colvin K.L., Yeager M.E. *What People with Down Syndrome Can Teach Us about Cardiopulmonary Disease. Eur. Respir. Rev.* 2017;26:160098. doi: 10.1183/16000617.0098-2016. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Santoro J.D., Pagarkar D., Chu D.T., Rosso M., Paulsen K.C., Levitt P., Rafii M.S. *Neurologic Complications of Down Syndrome: A Systematic Review. J. Neurol.* 2021;268:4495–4509. doi: 10.1007/s00415-020-10179-w. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, Shim YS, Yang S, Hwang IT. *Threeyear follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism. Pediatr Neonatol.* 2017; 58(5): 442-448. 39. Dew R, Okosieme O, Dayan C, Eligar V, Khan I, Razvi S et al. *Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidismprotocol for a systematic review. Syst Rev.* 2017; 6: 60. 40.
20. Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, Koosha A, Mehrabi Y, Aghang N SH. *Congenital hypothyroidism: optimal initial dosage and time of initiation of treatment: a systematic review. Int J Endocrinol Metab.* 2016; 14(3): e36080.
21. Moleti M, Sturniolo G, Trimarchi F, Vermiglio F. *The changing phenotype of iodine deficiency disorders: a review of thirty-five years of research in north-eastern Sicily. Ann Ist Super Sanita.* 2016; 52(4): 550-557. 22.
22. Ford GA, Denniston S, Sesser D, Skeels MR, LaFranchi SH. *Transient versus permanent congenital hypothyroidism after the 3 years in infants detected on the first versus second*



- newborn screening test in Oregon, USA. *Horm Res Paediatr*. 2016; 86(3): 169-177. 23. Kim MR, P
23. 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; 5(3): 170-173.
24. Chow YP, Abdul Murad NA, Mohd Rani Z, Khoo JS, Chong PS, Wu LL 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. 11.
25. Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, Visser TJ. Further insights into the Allan- Herndon- Dudley syndrome: clinical and functional characterization of a novel MCT8 mutation. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0139343.
26. van Welie N, Portela M, Dreyer K, Schoonmade LJ, van Wely M, Mol BWJ, van Trotsenburg ASP, Lambalk CB, Mijatovic V & Finken MJJ. Iodine contrast prior to or during pregnancy and neonatal thyroid function: a systematic review. *European Journal of Endocrinology* 2021 184 189–198. (<https://doi.org/10.1530/eje-20-0627>)
27. Hamada K, Mizokami T, Maruta T, Higashi K, Konishi K, Momotani N & Tajiri J. Thyroid function of infants breastfed by mothers with Graves disease treated with inorganic iodine: a study of 100 cases. *Journal of the Endocrine Society* 2021 5 bvaa187. (<https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa187>)
28. Pinsker JE, McBayne K, Edwards M, Jensen K, Crudo DF & Bauer AJ. Transient hypothyroidism in premature infants after short-term topical iodine exposure: an avoidable risk? *Pediatrics and Neonatology* 2013 54 128–131. (<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2012.10.005>)
29. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G & Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. Italian Collaborative Study on Transient Hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 1998 79 F70–F72. (<https://doi.org/10.1136/fn.79.1.f70>)

30. Cayambe Quilligana, J. M., & Mejía Ortiz, R. A. (2023). Diagnóstico temprano y tratamiento de hipotiroidismo congénito. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(2), 10761-10773. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i2.6160



ANEXO 1

EDAD	TSH mIU/ml	T3 Total (ng/dl)	T4 (mcg/dl)	T4 Libre (ng/dl)
1-2 semanas	0.92 – 4.38	0.93 – 2.30	6.0 – 16.4	1.01 – 2.08
3 – 5 meses	0.79 – 4.23	1.06 – 2.43	6.4 – 15.3	0.90 – 1.81
6– 11 meses	0.84 – 4.31	1.03 – 2.3	5.3 – 14.3	0.86 – 1.90
1 – 3 años	0.97 – 4.35	0.99 – 2.26	5.7 – 13.0	0.89 - 1.93
3 – 5 años	0.97 – 4.38	1.04 – 2.18	6.0 – 12.1	0.93 – 1.94
6 – 8 años	0.82 – 4.74	0.99 – 2.14	5.7 – 11.5	0.91 – 1.91
9 – 11 años	0.88 – 4.76	0.86 – 2.05	5.4 – 11.1	0.85 – 1.96
12 – 14 años	0.88 – 4.65	0.80 – 1.99	5.3 – 10.6	0.81 – 1.92
15 – 20 años	0.71 – 4.88	0.74 – 1.72	5.1 – 9.8	0.75 – 1.94

Modificado de: Ares Segura, S.; Quero Jimenez, J. Y Morreale De Escobar, G.. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*.