

Diagnóstico temprano y tratamiento de hipotiroidismo congénito

Jennifer Marisol Cayambe Quilligana¹

jcayambe8421@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0001-0198-4713>

Universidad Técnica de Ambato

Ambato. Ecuador

Ruth Aurelia Mejía Ortiz

rurhamejia@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-0420-9165>

Docente de la Carrera de Medicina

Universidad Técnica de Ambato

Ambato. Ecuador

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito es la patología endocrina más frecuente que se presenta en el periodo perinatal que puede causar retraso mental debido a un déficit de hormonas tiroideas. De acuerdo a la localización puede ser primaria, secundaria o central. El objetivo de esta actualización es describir la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano del hipotiroidismo congénito que permitirá un neurodesarrollo normal en el paciente pediátrico. Solo del 5 al 10 % de los recién nacidos presentan manifestaciones clínicas al momento del nacimiento, por lo que la realización de una adecuada historia clínica, identificación de factores de riesgo como hipotiroidismo familiar y la realización del tamizaje neonatal es muy importante para su evaluación. En nuestro país desde el año 2011 se ha implementado este programa permitiendo un diagnóstico oportuno y el inicio temprano del tratamiento con levotiroxina para evitar los daños irreversibles producidos por esta patología logrando un excelente pronóstico. El seguimiento se debe realizar de manera subsecuente hasta que el paciente llegue a la vida adulta.

Palabras clave: *hipotiroidismo congénito; tamizaje neonatal; diagnóstico; tratamiento; levotiroxina.*

¹ Autor Principal

Early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism is the most frequent endocrine pathology occurring in the perinatal period that can cause mental retardation due to a deficit of thyroid hormones. According to the location it can be primary, secondary or central. The objective of this update is to describe the importance of early diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism that will allow a normal neurodevelopment in the pediatric patient. Only 5 to 10% of newborns present clinical manifestations at birth, so the realization of an adequate clinical history, identification of risk factors such as familial hypothyroidism and neonatal screening is very important for its evaluation. In our country since 2011, this program has been implemented allowing a timely diagnosis and early initiation of treatment with levothyroxine to avoid irreversible damage caused by this pathology, achieving an excellent prognosis. Follow-up should be carried out subsequently until the patient reaches adulthood.

Keywords: *congenital hypothyroidism; neonatal screening; diagnosis; treatment; levothyroxine.*

Artículo recibido 15 abril 2023

Aceptado para publicación: 07 mayo 2023

INTRODUCCION

El hipotiroidismo congénito (HC) es la patología endocrina prevenible más común en el período neonatal o perinatal, y se caracteriza por un déficit de hormonas tiroideas (HT), con una incidencia a nivel global de 1 de cada 3000 a 4000 recién nacidos (RN) con mayor prevalencia en el sexo femenino (1)(2). La incidencia en América Latina es de 36.01 por cada 100000 nacidos vivos, y en el Ecuador es de aproximadamente de 15,88 por 100000 nacidos vivos (3).

Las HT participan en el periodo prenatal y posnatal, en el metabolismo energético, regulación de la temperatura corporal, desarrollo del sistema nervioso central, crecimiento y formación del tejido óseo. De tal forma que su deficiencia produce varias alteraciones entre ellas el retraso mental (4).

Para el diagnóstico precoz se debe realizar una buena historia clínica, identificando factores de riesgo con un cuidadoso examen físico apoyándonos en los exámenes de laboratorio a través del programa de tamizaje neonatal que ha permitido prevenir el daño neurológico irreversible (5).

En diciembre de 2011 en Ecuador se inició con el programa del tamizaje neonatal, para la identificación de cuatro patologías: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia e hiperplasia suprarrenal congénita (3).

En el HC los programas de tamizaje neonatal miden las concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) idealmente se debe realizar en las primeras 48 a 72 horas de vida del neonato (4).

El tratamiento debe iniciarse inmediatamente tras la confirmación del diagnóstico de HC para lograr la normofunción tiroidea hasta completar el desarrollo cerebral, con levotiroxina idealmente dentro de los primeros 15 días de edad (5).

METODOLOGÍA

Se realizó una investigación bibliográfica documental de carácter descriptivo, mediante la búsqueda de literatura de diferentes artículos que incluyeron actualizaciones, revisiones sistemáticas, metanálisis, guías de práctica clínica, estudios retrospectivos de los últimos cinco años en idioma inglés y español, todos en referencia al área de salud específicamente de la especialidad de pediatría en bases de datos como PubMed, Scopus, Science Direct, Scielo y Google Scholar, utilizando palabras clave como “

Hipotiroidismo congénito”, “ tamizaje neonatal”, “ presentación clínica”, “diagnostico” y “tratamiento”; todos los estudios se evaluaron mediante el método PRISMA. Se excluyeron artículos que carezcan de sustento bibliográfico confiable y que no estén dentro del rango de validez, estudios sin relevancia de interés para el autor, artículos duplicados o incompletos. Esto posibilitó la fundamentación teórica para profundizar el conocimiento sobre la temática propuesta.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Concepto

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT) al momento del nacimiento, produciendo una síntesis defectuosa de la hormona tiroidea (HT), que puede ser leve, moderada o grave (6).

Prevalencia

La prevalencia de hipotiroidismo congénito a nivel mundial es aproximadamente de 1 por cada 2000 a 1 por cada 4000 recién nacidos, y en Europa del 38.0 % (7)(8). La población hispana tiene una mayor incidencia de hipotiroidismo congénito en comparación con otros grupos étnicos con 36,01 por cada 100.000 nacidos vivos. En Ecuador los resultados obtenidos en el Programa de Tamizaje Neonatal reporta que entre enero de 2012 y diciembre de 2019 nacieron 2 278 189 niños, de los cuales el 74.64 % fueron tamizados en la base de datos, de estos el 0.02 % presentaron trastornos congénitos, siendo el HC la enfermedad más frecuente con un 68.70 % , predominando el sexo femenino, la tasa más alta fue en Morona Santiago con 28.85 % , seguido de Pastaza con 26.77 % , y Loja 24.62 % (3). En Cotopaxi se registró entre los años de 2013 y 2018, ocho casos de hipotiroidismo congénito sin bocio y seis con bocio difuso (8).

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para HC son madre añosa, medicamentos principalmente como la amiodarona durante el embarazo, historia familiar de patología tiroidea, parto prematuro, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, gestación gemelar, preeclampsia, asfixia perinatal, defectos morfológicos tiroideos, administración de medios de contraste yodados, sexo femenino, padres originarios de área geográfica de alto riesgo y caucásicos (9)(10).

En una revisión sistemática sobre factores de riesgo de hipotiroidismo congénito transitorio se describe la falta y exceso de yodo, parto prematuro, madre añosa, sexo masculino, retinopatía de la prematuridad, gestación gemelar, madre con patología tiroidea autoinmune, crecimiento intrauterino retardado y parto por cesárea (9).

Además, la multiparidad se asocia con HC en la descendencia y predispone a un mayor riesgo de infección del tracto genital, afectando el estado nutricional y el medio ambiente del embrión (11).

Etiopatogenia

En la cuarta semana de gestación la glándula tiroides se torna visible y en la décima semana de gestación ya comienza a captar yodo. A la semana dieciocho el eje HPT se activa y funciona independiente de la madre con una mínima transferencia de TSH. En los RN sanos y a término los niveles de las HT están aumentadas en las primeras 24 a 36 horas luego del nacimiento, debido al aumento de la producción de TRH y TSH después del parto por la exposición al frío (4).

La glándula tiroides secreta dos hormonas tiroideas activas la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), se sabe que gran parte de la T3 circulante se forma en los tejidos periféricos por la desyodación de T4 mediado por las enzimas yodotironina desyodasas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es producida por el hipotálamo para estimular a las células tirotrópicas de la glándula pituitaria para la síntesis de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotropina, luego éstas intervienen en la producción de las HT mediante la estimulación de las células foliculares de la tiroides (4).

Varios son los mecanismos que incurren en la etiopatogenia del HC, cuando la alteración es a nivel de la glándula tiroides hablamos de HC primario, que puede ser por una alteración en la morfología de la glándula, estas disgenesias pueden ser de distintos tipos como una agenesia, hipoplasia, ectopia y hemiagenesia; en su mayoría ocurren de manera esporádica, aunque pueden tener origen genético. También ocurre por una dishormogénesis tiroidea con una glándula ubicada in situ, en la cual la síntesis y secreción de HT puede afectarse por alteraciones en la respuesta o insensibilidad a la TSH o por una falla en la captación y transporte de yodo (12)(13).

El HC central se da por una deficiencia en la producción de HT por un daño a nivel de la hipófisis o del hipotálamo que puede ser permanente o transitorio. El HC central permanente se da por una falla esporádica de TRH, o por un defecto aislado o combinado de TSH con otras hormonas de la

adenohipófisis. El HC central transitorio se da por la inmadurez del eje HPT, observándose en bebés prematuros (14) (12).

En la fisiopatología de HC transitorio intervienen causas genéticas y ambientales que interfieren en la biosíntesis normal de hormonas tiroideas, como el uso de fármacos antitiroideos, el exceso y déficit de yodo, el traspaso placentario de anticuerpos de la madre durante el embarazo y alteraciones genéticas del gen DUOX2/THOX2. El exceso de yodo puede provocar HC transitorio mediante el efecto de Wolff-Chaikoff en el cual se produce un aumento de la TSH a causa del déficit de la yodación de la tiroglobulina y de la síntesis de HT (12)(13).

Clasificación

El HC se presenta en forma transitoria o permanente. Esta última se clasifica a la vez dependiendo de su ubicación en tres grupos: primario, central y periférico.

- Primario, cuando la causa está en la glándula tiroides. Es el más frecuente, sobre todo en el sexo femenino, no está relacionada con factores prenatales ni de riesgo (10). Representa cerca del 85 % de los casos de HC (15). Tiene como etiología la disgenesia tiroidea o la producción deficiente de HT (16). La ubicación ectópica de la glándula representa dos tercios de la disgenesia tiroidea, en menor medida la aplasia e hipoplasia de la glándula tiroidea. Las mutaciones genéticas representan solo el 2 % de las disgenesias, el factor de transcripción tiroideo 2 (TTF-2), PAX 8, NKX2 son genes implicados con factores de transcripción del desarrollo de la glándula (15).
- El gen PAX8 codifica una familia de nueve factores de transcripción en el ser humano, participando en la embriogénesis principalmente de la glándula tiroides, las malformaciones urogenitales en pacientes con HC están relacionadas con la mutación de PAX8 heterocigótica(11).
- En el HC central la causa está en la hipófisis dando lugar a la disminución de la TSH o a nivel del hipotálamo generando un déficit de TRH (16). Se produce principalmente por una insuficiencia del hipotálamo o de la hipófisis, daño cerebral y hemorragia intraventricular (10).
- En el HC periférico los tejidos diana presentan resistencia generalizada a las HT por alteraciones en el metabolismo y transporte de estas hormonas (16)(17).

El HC transitorio se debe a la inmadurez del sistema tiroideo, presente generalmente en prematuros (17).

Puede darse por la exposición de la madre a medicamentos antitiroideos, anticuerpos antitiroideos

maternos, desinfectantes a base de yodo para la piel en bebés prematuros que cesan la producción de T4, dando lugar a una disminución de HT en el nacimiento que se normalizan en meses o años (10).

Presentación clínica

Solo el 5 al 10 % de los RN con HC presentan manifestaciones clínicas inmediatamente o en el momento del nacimiento, ya que la mayoría de estos RN son asintomáticos debido a que la HT de la madre atraviesa al feto por la placenta brindando un efecto protector transitorio (15).

Varias son las características que encontramos en los recién nacidos con HC como gestación prolongada, macrosomía, hipotermia transitoria, fontanela posterior amplia y bocio. Las manifestaciones precoces pueden ser: letargia, sueño prolongado, disfagia, alteraciones respiratorias, mala ganancia de peso, abdomen distendido, estreñimiento e ictericia prolongada. Entre las alteraciones tardías encontramos pobre incremento ponderal, piel y mucosas secas, hernia umbilical, macroglosia, facie mixedematosa, llanto ronco y talla baja (18).

El bocio palpable puede estar presente en situaciones de dishormogénesis. El médico debe evaluar la función tiroidea, así como el panhipopituitarismo ante la presentación de ictericia prolongada, particularmente la hiperbilirrubinemia conjugada (4).

Diagnóstico

Las HT son fundamentales para la formación de la vaina de mielina en las etapas fetal, neonatal e infantil, maduración ósea, segregación de la hormona de crecimiento, producción del factor 1 de crecimiento similar a la insulina y su alteración ocasiona daño inalterable de la inteligencia, retraso en el crecimiento y osteoporosis temprana en la vida adulta (19). Por lo tanto, el diagnóstico oportuno es importante para brindar un tratamiento eficaz permitiendo que los pacientes con esta enfermedad tengan una vida saludable.

El objetivo principal del programa de cribado neonatal es la detección y tratamiento precoz del HC primario y la medición de TSH es el examen más sensible para su diagnóstico; de esta manera se evita el retraso irreversible del neurodesarrollo permitiendo un resultado evolutivo óptimo del bebé. Además, si se dispone de recursos se puede detectar el HC central mediante la medición de los niveles de T4 total o libre a TSH (6).

El tamizaje se debe realizar dentro de las 48 a 72 horas de vida, mediante la determinación en sangre total de los niveles de TSH (18). Para este procedimiento se debe realizar una punción en el talón del bebé para obtener una muestra de sangre capilar sobre un papel absorbente homologado, luego mediante inmunofluorescencia se analizan los niveles de TSH (20).

Se cataloga negativo con valores de TSH < 10 mU/L, dudoso entre 10 mU/L a 20 mU/L y se realiza una segunda toma de muestra en papel, idealmente en las 2 primeras semanas de vida. Los valores de TSH se consideran positivos entre > 20 a 40 mU/L, se debe hacer cribado y estudio de confirmación positivo e iniciar el tratamiento. Se considera normal si el valor de la TSH a las 72 horas luego del nacimiento tiene un valor < 20 mU/L (3)(4).

El tratamiento debe iniciarse inmediatamente cuando en sangre total encontramos niveles de TSH ≥ 40 mU/L; se debe obtener un perfil tiroideo en suero cuando la TSH en sangre total es < 40 mU/L en un tiempo inferior a 48 horas. El diagnóstico de HC se confirma con valores en suero de TSH superiores a los límites de referencia para la edad y T4 libre inferior a los valores normales para la edad (18).

Cuando las concentraciones séricas de TSH > 20 mU/L y pueden estar acompañadas de T4 libre normal en la prueba de confirmación, se recomienda empezar el tratamiento (6).

Los niveles de TSH venosa > 20 mU/L antes de las 2 primeras semanas de vida o > 20 mU/L después de este periodo sugieren HC primario. El HC primario se confirma con la presencia de niveles bajos de T4 total o T4 libre sérica con valores de TSH elevada (4).

En el HC central, existe una deficiencia cualitativa o cuantitativa de TSH que provoca una disminución en la secreción de HT, caracterizándose con niveles de TSH bajo, normal o parcialmente elevado acompañado de T4 libre bajo (14).

El hipotiroidismo subclínico presenta niveles de TSH entre 6 y 20 mU/L con niveles de T4 libre normal, en estos pacientes se debe buscar la etiología mediante estudios de imagen y repetir el perfil tiroideo después de 2 semanas para confirmar los valores hormonales e iniciar o no el tratamiento (18).

Cuando existe duda diagnóstica podemos apoyarnos de los exámenes de imagen. La gammagrafía y la ecografía tiroidea son los exámenes de imagen de primera línea en el HC para determinar la etiología y la necesidad de instaurar tratamiento para toda la vida especialmente si hay una disgenesia tiroidea. La prueba más precisa es la gammagrafía para determinar la ubicación y tamaño de la tiroides, esta prueba

se puede realizar con yodo 123 o con pertecnetato-99 m para establecer el diagnóstico de disgenesia tiroidea. La ecografía permite detectar a nivel del cuello la existencia de tejido tiroideo, es más accesible que la prueba anterior, pero es menos precisa para establecer el diagnóstico de disgenesias. La realización de estas pruebas de imagen nunca debe retrasar el inicio del tratamiento. Además, en todos los casos de HC se debe examinar cuidadosamente el espectro de malformaciones congénitas asociadas (20).

Tratamiento

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) recomiendan una dosis inicial de 10 a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de levotiroxina como el tratamiento de elección. Además, en los primeros doce meses de vida se debe mantener la T4 libre sérica mayor al valor normal para la edad es decir superior a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, pero sin exceder el límite superior, y la TSH sérica $< 5 \text{ mU}/\text{L}$ (21). Mientras que en el HC subclínico la dosis de levotiroxina a administrar es de 3 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ por el riesgo de desarrollar hipertiroidismo después de recibir dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (22).

Un estudio retrospectivo mostró que no hubo diferencias en la altura, peso o perímetro cefálico, el desarrollo neurológico en la escala de Gesell se mantuvieron dentro del rango normal después del tratamiento con dosis individualizadas de levotiroxina según el nivel inicial de TSH, por lo que este estudio mostro que una dosis individualizada puede causar el mismo efecto terapéutico que dosis recomendadas logrando una función tiroidea normal sin deterioro físico o neurológico del desarrollo en pacientes con HC (23).

La levotiroxina puede presentarse en formulaciones en tabletas y líquida. Se recomienda que los comprimidos triturados se combinen con agua, leche materna o en fórmula. La formulación líquida es más fácil administrarse por lo que ofrece mayor ventaja en el cumplimiento ya que no necesita triturarse antes de administrarse. Ambas formulaciones han demostrado ser efectivas en la normalización de la función tiroidea con las dosis recomendadas de 10-15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ entre 7 a 10 días (24).

La levotiroxina también está disponible en capsulas de gelatina blanda y polvo para preparado de solución intravenosa, la formulación en capsulas de gelatina blanda se disuelven mejor cuando el ph esta elevado, en pacientes con enfermedades gástricas como son problemas de mala absorción mejorando los niveles de TSH. La administración se recomienda de preferencia al despertar. Sin

embargo, estudios han demostrado que la administración 30 minutos antes del desayuno, 1 hora antes del almuerzo y al acostarse, 2 horas luego de la cena brindan resultados terapéuticos similares (25).

Seguimiento

La dosis de mantenimiento para niños en edad preescolar y escolar es de 3–4 µg/kg/d y 2–3 µg/kg/d respectivamente y disminuir progresivamente según el peso corporal con el avance de la edad del niño y cuando los valores de TSH están suprimidos o se presenten síntomas tiorotóxicos (22).

La primera evaluación tras el diagnóstico e inicio del tratamiento se debe realizar en la 1 a 2 semanas, luego cada 2 semanas hasta normalizar los niveles séricos de T4 libre. Luego del primer año de vida se debe evaluar cada mes o cada 3 meses, en el segundo año de vida cada 2 a 4 meses, posteriormente cada 3 a 4 meses desde los tres años hasta la adolescencia y cada 6 meses a un año en el paciente adulto (21,22).

Algunos pacientes que no alcanzan valores óptimos de la TSH a pesar del tratamiento con levotiroxina, siendo la principal causa la mala adherencia al tratamiento, por lo que se debe investigar que la administración sea correcta, la forma de administración, enfermedades gastrointestinales, el uso de medicamentos u otras sustancias que interfieran con la absorción de la levotiroxina (21).

Pronóstico

El diagnóstico mediante el cribado neonatal e inicio inmediato del tratamiento brindan un excelente pronóstico para los lactantes con HC, no sufren alteraciones en el crecimiento, con un neurodesarrollo fisiológico normal con un coeficiente intelectual semejante al de los controles, a diferencia de los pacientes que inician el tratamiento tardío, y con dosis de levotiroxina inferiores a las pautas recomendadas o el HC más grave, pueden tener un desarrollo neurocognitivo más bajo con un coeficiente intelectual inferior a 70 puntos (1)(26).

CONCLUSIONES

- El HC es una patología endocrina crónica por un déficit de hormonas tiroideas que pueden tener múltiples causas que provoquen un desequilibrio del eje HPT, en la que influyen una variedad de factores de riesgo maternos y fetales que el médico, el personal de salud y los cuidadores no deben pasar por alto al ser una patología altamente prevenible.

- Los programas de tamizaje neonatal permiten el diagnóstico oportuno logrando un desarrollo neuropsicomotor normal del paciente para establecer un tratamiento óptimo y eficaz con levotiroxina con dosis recomendadas y controles subsecuentes con exámenes de laboratorio y ajuste de dosis para mantener los niveles de HT en los niveles objetivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Simonetti S, Amato GD, Esposito B, Chiarito M, Dentico D, Lorè T, et al. Congenital hypothyroidism after newborn screening program reorganization in the Apulia region. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2022;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01328-0>
- Marcos P, Pinto D. Performance in motor , communicative and cognitive skills of girls with congenital hypothyroidism treated from the neonatal period. 2020;1782(1):1–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/codas/a/kmcWLFDB4DWfpWBts3WKVGx/?format=pdf&lang=en>
- Pozo-Palacios J, García-Díaz G, Cruz F, Porras F, Heras J, Cano-Pérez E. Spatial Distribution of Congenital Disorders Diagnosed by the Newborn Screening Program in Ecuador. *J Inborn Errors Metab Screen* [Internet]. 2021;9. Available from: <https://www.scielo.br/j/jiems/a/PRBf646MVxP48V7qVYRwVzb/?format=pdf&lang=en>
- Weiner A, Oberfield S, Vuguin P. The Laboratory Features of Congenital Hypothyroidism and Approach to Therapy. 2021;21(1):1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428150/pdf/nihms-1615258.pdf>
- Rodríguez A, Chueca MJ, Alija M, Ares S, Carlos J, Navarro M, et al. Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. 2019;90(4).
- Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update - An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387–419.
- Bustillos A. Genética del hipotiroidismo congénito. 2021;24(i):232–7. Available from: <http://www.scielo.org.ar/pdf/siic/v24n5/1667-8990-siic-24-05-237.pdf>
- Viteri J, Morales Carrasco A, Jácome M, Rodríguez V, María :, Morales F, et al. Enfermedades Huérfanas. *Orphaned Dis* [Internet]. 2020;39:2020. Available from: https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_5_2020/18_enfermedades.pdf
- Kelishadi R, Hovsepian S, Hani N, Zavareh T. Review Article: A Systematic Review on the Risk Factors of Congenital Hypothyroidism. 2019;7(4):199–210.
- Klosinska M, Kaczynska A, Ben-Skowronek I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns – The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(March):1–12.
- Zhou J, Luo J, Lin J, Zeng Y, Qiu X, Zhu W, et al. Perinatal risk factors for congenital hypothyroidism.

- 2020;0(March):1–6. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328952/pdf/medi-99-e20838.pdf>
- Mayayo Dehesa E, Dehesa ME. Hipotiroidismo Y Bocio. Asoc Española Pediatría [Internet]. 2019;(1):150–65. Available from:
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_hipotiroidismo_y_bocio.pdf
- Peters C, Schoenmakers N. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The pathophysiology of transient congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol [Internet]. 2022;187(2):R1–16. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9254299/pdf/EJE-21-1278.pdf>
- Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021;12(September):1–16. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8458656/pdf/fendo-12-686317.pdf>
- Kurniawan LB. Congenital Hypothyroidism : Incidence , Etiology and Laboratory Screening. 2020;26(3):375–80. Available from:
<https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1527/pdf>
- López R, Castiñeiras D, Rocha H. CRIBADO NEONATAL DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. 2021;95:1–14. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v95/1135-5727-resp-95-e202101010.pdf>
- Aguirre-Chiquito MJ, Cedeño-Pincay NJ, Salazar-Campozano SR, Valero-Cedeño NJ. Hipotiroidismo congénito en el ecuador en diagnósticos de cribado neonatal. Polo del Conoc [Internet]. 2021;5(6):943–55. Available from: <http://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es>
- Kimberly J, Ruiz Z, Verónica M, Robles A, Edith S, Hidalgo Á, et al. Hipotiroidismo congénito y el tamizaje neonatal. 2021;(1):233–40. Available from:
<https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/612/939>
- Minamitani K. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Japan. 2021; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8293238/pdf/IJNS-07-00034.pdf>
- Sitja MM, Fernández MS, González-pinto LC, Pediatría E, General H, Gregorio U, et al. Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito. 2022;13(Suppl 1):7–12. Available from:
<https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E39/P1-E39-S3463-A721.pdf>
- Stagi S, Municchi G, Ferrari M, Wasniewska MG. An Overview on Different L-Thyroxine (1-T 4) Formulations and Factors Potentially In fl uencing the Treatment of Congenital Hypothyroidism During the First 3 Years of Life. 2022;13(June):1–19. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9218053/pdf/fendo-13-859487.pdf>
- Saitou H, Nakatani D, Myoui A, Kubota T, Ozono K. Guidelines for Newborn Screening of Congenital Hypothyroidism (2021 Revision). 2023; Available from:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpe/32/1/32_2022-0063/_pdf

- He S, Ma X, Yang J, Li L. Levothyroxine treatment for congenital hypothyroidism based on thyroid function: a 10 - year clinical retrospective study. 2022;1–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148528/pdf/12902_2022_Article_1061.pdf
- Uthayaseelan K, Kadari M, Subhan M, Parel NS, Krishna PV, Gupta A, et al. Congenital Anomalies in Infant With Congenital Hypothyroidism : A Review of Pathogenesis , Diagnostic Options , and Management Protocols. 2022;14(5):1–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148528/pdf/12902_2022_Article_1061.pdf
- Wiesner A, Gajewska D, Pasko P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements – A Systematic Review. 2021;1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002057/pdf/pharmaceuticals-14-00206.pdf>
- Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, Granata OM, Gucciardino E, Corsello G. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre : a 5-years real-life retrospective study. 2021;4–8. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13052-021-01053-0.pdf>