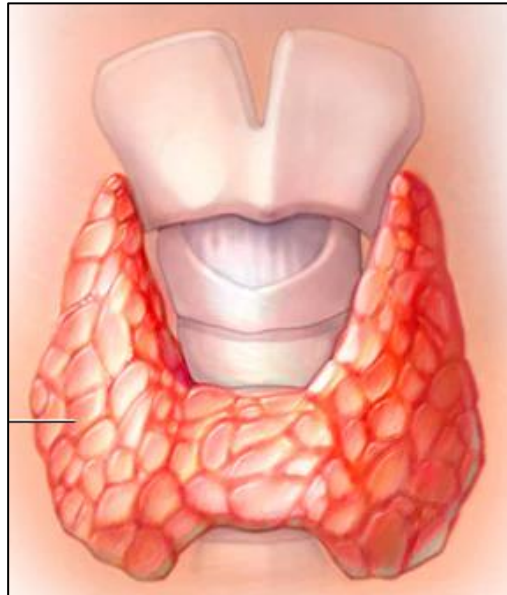




GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

SUB UNIDAD DE ATENCION INTEGRAL ESPECIALIZADA PEDIATRICA Y SUB ESPECIALIDADES - ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



| | | |
|---|---|--|
| <p>Elaborado por:</p> <p>Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades - Endocrinología Pediátrica</p> | <p>Revisado por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unidad de Atención Integral Especializada • Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades • Unidad de Gestión de la Calidad | <p>Aprobado por:</p> <p>Dra. Elizabeth Zulema Tomas Gonzáles de Palomino</p> <p>Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja</p> |
|---|---|--|

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO****Índice**

| | | |
|--------|--|----|
| I. | Finalidad | 4 |
| II. | Objetivo | 4 |
| III. | Ámbito de Aplicación | 4 |
| IV. | Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito | 4 |
| 4.1. | NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10 | 4 |
| V. | Consideraciones Generales | 5 |
| 5.1. | DEFINICIÓN | 5 |
| 5.2. | ETIOLOGÍA | 5 |
| 5.3. | FISIOPATOLOGÍA | 10 |
| 5.4. | ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS | 12 |
| 5.5. | FACTORES DE RIESGO ASOCIADO | 13 |
| VI. | Consideraciones Específicas | 15 |
| 6.1. | CUADRO CLINICO | 15 |
| 6.1.1. | Signos y síntomas | 15 |
| 6.1.2. | Interacción cronológica | 16 |
| 6.1.3. | Gráficos, diagramas o fotografías | 17 |
| 6.2. | DIAGNÓSTICO | 17 |
| 6.2.1. | Criterios Diagnósticos | 17 |
| 6.2.2. | Diagnóstico Diferencial | 19 |
| 6.3. | EXAMENES AUXILIARES | 20 |
| 6.3.1. | De Patología Clínica | 20 |
| 6.3.2. | De Imágenes | 21 |
| 6.3.3. | De Exámenes Especiales Complementarios | 21 |
| 6.4. | MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA | 22 |
| 6.4.1. | Medidas generales y preventivas | 22 |
| 6.4.2. | Terapéutica | 22 |
| 6.4.3. | Efectos Adversos o colaterales del tratamiento | 25 |
| 6.4.4. | Signos de alarma | 25 |
| 6.4.5. | Criterios de Alta | 25 |
| 6.4.6. | Pronóstico | 25 |
| 6.5. | COMPLICACIONES | 26 |
| 6.6. | CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA | 27 |
| 6.7. | FLUXOGRAMA | 28 |



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

| | |
|-------------------------------------|----|
| VII. Autores..... | 30 |
| VIII. Anexos..... | 31 |
| IX. Referencias Bibliográficas..... | 32 |



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

I. Finalidad

Contribuir con un instrumento técnico que establezca los parámetros para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito que demandan atención especializada en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, contribuyendo a su vez como medio de referencia en el manejo integral del paciente con diagnóstico de hipotiroidismo congénito a nivel nacional.

II. Objetivo

- Lograr uniformidad de criterios diagnósticos y terapéuticos en el manejo integral del paciente con hipotiroidismo congénito.
- Disminuir la variabilidad de la práctica clínica quirúrgica en la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades - Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja.
- Contribuir al cumplimiento de los objetivos funcionales y estratégicos del INSN San Borja según la normatividad vigente del Ministerio de Salud.

III. Ámbito de Aplicación

La presente guía se aplica en la Unidad de Atención Integral Especializada - Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja

Está dirigida a los profesionales médicos especialistas (pediatras y endocrinólogos/endocrinólogos pediatras) y profesionales de salud que estén involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente con hipotiroidismo congénito.

Adicionalmente, puede ser usado por las demás instituciones públicas de salud a nivel nacional que cuenten con la especialidad.

IV. Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

- Hipotiroidismo congénito (sin bocio) CIE 10 E03.1
- Hipotiroidismo congénito (con bocio) CIE 10 E03.0



V. Consideraciones Generales

5.1. DEFINICIÓN.

El hipotiroidismo congénito se caracteriza por una disminución en la producción o acción de las hormonas tiroideas que se presenta desde el nacimiento, asociado a múltiples etiologías (1,2). Es una de las causas más comunes de retraso mental prevenible a nivel mundial (2,3).

5.2. ETIOLOGÍA. (1-6)

Sus causas se clasifican de la siguiente manera:

A. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO.

Se refiere a la producción inadecuada de hormonas tiroideas por la propia glándula tiroides. Es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del recién nacido. El 85% de casos se debe a la disgenesia de la glándula y el 15% es causado por una alteración en la síntesis de las hormonas. Alrededor del 90% de los casos son hipotiroidismos permanentes y el resto transitorio.

- **Hipotiroidismo Permanente:**

Disgenesia de tiroides: es la causa más común de hipotiroidismo congénito permanente. Se describe como una alteración en la morfogénesis de la glándula que puede presentarse como agenesia (38 – 40% de casos, se describe como ausencia de la glándula), hipoplasia (3%, tiroides pequeña) o ectopia (45%, tiroides desplazada de su lugar anatómico normal, la localización sublingual es la más frecuente). Afecta mayormente al sexo femenino. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, hay evidencia de un componente familiar/genético en aproximadamente el 2% de casos.

Dishormonogénesis: es un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas. Su expresión clínica es variable y en la mayoría de los casos, el hipotiroidismo es ya detectable al nacer, constituyendo en conjunto el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo congénito. Estos trastornos se heredan según un patrón autosómico recesivo y son los siguientes:

- ✓ Defectos de respuesta o insensibilidad a la tirotrópina u hormona estimulante de tiroides (TSH): La TSH es el principal regulador de la función y el crecimiento de las



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

células tiroideas. Tras su unión a su receptor (RTSH), el cual es específico de membrana acoplado a proteínas G, induce una cascada de señalizaciones intracelulares. La activación funcional del receptor después de la unión de su ligando natural, induce la disociación de un trímero de proteínas, las proteínas Gs. Existen dos tipos de hipotiroidismo de características fenotípicas muy diferentes: el producido por defectos del RTSH y el causado por defecto de las proteínas Gs. Los defectos del receptor de TSH están producidos por mutaciones del gen de RTSH, localizado en el cromosoma 14, la pérdida de función del RTSH da lugar a diferentes fenotipos que van desde la resistencia asintomática a la TSH hasta el hipotiroidismo congénito y también puede ser causa de hipoplasia tiroidea. Los defectos de las proteínas Gs se asocian a pseudohipoparatiroidismo que constituye un grupo de trastornos metabólicos raros, caracterizados por hipocalcemia e hiperfosfatemia, debidos a resistencia a la PTH, pudiendo producir hipotiroidismo subclínico.

- ✓ Defectos de captación y transporte de yodo: en la membrana basal del tirocito está localizado el denominado cotransportador de sodio (Na) y yodo (I) o NIS, que es la proteína encargada de introducir 2 moléculas de sodio por cada ión de yodo que entra en la célula tiroidea. El gen que lo codifica, gen S2C5A5, se localiza en el cromosoma 19. Se han identificado varios casos de hipotiroidismo congénito debidos a una mutación en el gen de NIS. En la mayoría de los casos el hipotiroidismo que se produce es detectable al nacer, pero en otros el cribado neonatal es negativo y el hipotiroidismo aparece durante la infancia o la niñez. El genotipo neonatal se ha detectado en pacientes con mutaciones R124H, G395R, Q267E/Y531X o delección DelM143-Q323; el genotipo de la infancia en pacientes con mutaciones C272, Del493-P433, T354P; y el genotipo de la niñez en pacientes con mutaciones G543E, V59E/534P o G93R/T354P.
- ✓ Defectos de la organificación del yodo: consiste en la unión covalente del yodo oxidado a los residuos de tirosina de la molécula de tiroglobulina. Depende de cuatro factores: la actividad peroxidasa, la generación de peróxido de hidrógeno, el yodo (que es transportado a la luz folicular desde el interior del tirocito por transportadores de yodo como la pendrina) y de la tiroglobulina.
- Defecto de tiroperoxidasa (TPO): la TPO cataliza la oxidación del yodo intrafolicular y su organificación, así como el acoplamiento de las monoyodotirosinas (MIT) o diyodotirosinas (DIT) resultantes para formar T3 y T4. Estos defectos son los más frecuentes. Se considera responsable del 50% de las dishormonogénesis. Los defectos de TPO se han atribuido a la ausencia o disminución de la actividad, a defectos en sus



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

- lugares de unión al grupo hemo o al sustrato, a la presencia de inhibidores enzimáticos o a una localización anómala de la enzima en el tiroides.
- ✓ Defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H₂O₂): la TPO precisa un sistema generador de H₂O₂ no sólo para la oxidación del yodo, sino también para el acoplamiento posterior de las yodotirosinas para formar hormonas tiroideas. Se asocia a mutaciones del gen DUOX2.
 - ✓ Defecto del transporte apical de yodo (pendrina): el síndrome de Pendred es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la combinación de sordera neurosensorial y bocio. Su incidencia se estima de 7.5-10 casos por cada 100,000 nacidos. El defecto auditivo, en la mayoría de los casos producido por una hipoplasia de la región apical de la cóclea, suele estar presente desde el nacimiento, pero puede manifestarse a lo largo de la infancia. Los pacientes afectados suelen tener bocio multinodular y eutiroidismo clínico, con niveles de T₃ y T₄ normales y TSH en el límite de la normalidad. En la adolescencia, sobre todo, puede llegar a aparecer un hipotiroidismo leve.
 - ✓ Defecto de la síntesis de tiroglobulina (Tg): La tiroglobulina es la proteína esencial del tiroides por su capacidad estructural para producir y almacenar hormonas tiroideas. Su síntesis es exclusiva de la glándula tiroides a través de la transcripción del gen de Tg localizado en el cromosoma 8q24. Los defectos de síntesis de Tg son los segundos más frecuentes, tras los de organificación. Se suelen heredar de forma autosómica recesiva, con alguna excepción de herencia dominante. Se han descrito mutaciones diferentes en el gen Tg causantes de hipotiroidismo congénito, bocios eutiroides congénitos, bocios endémicos o bocios simples.
 - ✓ Defectos de desyodación: tras su síntesis, la tiroglobulina es incorporada por endocitosis desde el folículo al interior de la célula tiroidea, donde es objeto de proteólisis por enzimas lisosomales, generándose T₃, T₄, MIT (monoyodotirosina) y DIT (diyodotirosina). Estos últimos compuestos yodados son desyodados por enzimas deshalogenasas específicas que se encuentran tanto en el tiroides como en otros tejidos periféricos. Las mutaciones homocigotas del gen DEHAL, que codifica una proteína capaz de desyodar MIT y DIT, y así reciclar yodo en la glándula tiroides y asegurar su disponibilidad para la síntesis de hormonas tiroideas, son responsables de deficiencia de yodo tirosina deshalogenasa y de hipotiroidismo con bocio.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

- **Hipotiroidismo transitorio:**

- **Déficit de yodo:** es la causa más común de hipotiroidismo transitorio, así como de hipertirotrópinemia transitoria. Su prevalencia varía geográficamente, al estar relacionado con el aporte de yodo. Afecta con más frecuencia a los recién nacidos prematuros. La mayoría de los recién nacidos prematuros alimentados con fórmulas están en situación de déficit de yodo, debido a que el contenido de yodo en las fórmulas es menor que el contenido en la leche materna.

- **Yatrogenia:** el exceso de yodo y los fármacos antitiroideos administrados a la madre pueden producir hipotiroidismo congénito transitorio. La utilización de productos yodados en la madre durante la gestación o en el parto pueden producir el llamado “efecto Wolff – Chaikoff”, en el que el exceso de yodo produce inhibición de la yodación de la tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento consiguiente de la TSH. Las fuentes de yodo pueden ser diversas, por ejemplo, la ingestión materna de yoduro potásico durante el embarazo en el tratamiento de la enfermedad de Graves; con más frecuencia, la causa radica en la utilización perinatal de povidona yodada como desinfectante, aplicada en la región perineal en la preparación del parto o en la piel abdominal en las cesáreas, o en la piel o el cordón umbilical del recién nacido. Otra causa puede ser la administración de contrastes radiológicos que puedan contener yodo antes o después del parto. El tratamiento materno con amiodarona es otra posible causa. El tiroides del recién nacido, sobre todo el del recién nacido prematuro, es más sensible al exceso de yodo, bien por su inmadurez o por un estado previo de deficiencia de yodo. Los fármacos antitiroideos, Propiltiouracilo, Metimazol y Carbimazol, administrados a la madre durante la gestación atraviesan fácilmente la placenta y pueden bloquear la función tiroidea fetal.

- **Alteraciones inmunitarias:** existen hipotiroidismos producidos por el paso transplacentario de anticuerpos maternos durante la gestación, como son los anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y antimicrosomales) y los anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab). Todos los hipotiroidismos descritos con esta etiología han sido transitorios y se han producido en hijos de madres afectadas por enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Por tanto, sólo los hijos de madres afectadas tienen el riesgo de padecerlo. Los niños que padecen este tipo de hipotiroidismo tienen la glándula tiroidea in



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

situ debido a que el paso transplacentario de los anticuerpos bloqueadores se produce a partir de la 16 semana de gestación y, en consecuencia, dichos anticuerpos no parecen interferir en la embriogénesis temprana. Se puede presentar hasta los 6 meses de edad.

- **Hemangiomas hepáticos de gran tamaño:** estos producen niveles elevados de la deydinasa 3, lo cual resulta en un hipotiroidismo por consumo.

- **Genéticas:** mutaciones en el gen DUOX2, producen alteración en la síntesis de las hormonas tiroideas, ocasionando un hipotiroidismo transitorio o permanente.

B. DEFECTOS EN LA ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS: RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Es causada por mutaciones en los receptores de las hormonas tiroideas, principalmente el gen del receptor beta de las hormonas. Su incidencia es 1:40 000. Se caracteriza por elevación de la T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre con TSH normal o ligeramente elevada. Los síntomas incluyen falla de medro y déficit de atención e hiperactividad, en la mayoría de ellos no está indicado el tratamiento. Las mutaciones en el gen del receptor alfa son menos comunes y produce retardo del crecimiento, déficit cognitivo y motor y macrocefalia, el perfil hormonal muestra una T4 libre baja, T3 elevada y nivel de TSH normal o levemente elevado.

C. DEFECTOS EN EL TRANSPORTE DE HORMONAS TIROIDEAS

El pasaje de las hormonas tiroideas dentro de los órganos diana es facilitado por los transportadores plasmáticos de membrana. La mutación en el gen transportador MCT8 (transportador monocarboxilato 8) localizado en el cromosoma X. El defecto en el transportador parece alterar el pasaje de la T3 dentro de las neuronas, se caracteriza por T4 disminuida, T3 elevada, TSH normal o ligeramente elevada y retardo del desarrollo psicomotor.

D. DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Se asocia a mutaciones en el gen SECISBP2, esto podría causar hipotiroidismo congénito, además, se ha observado talla baja y retraso en la edad ósea.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

E. HIPOTIROIDISMO CENTRAL.

Se refiere a los defectos en la producción de TSH por disfunción hipotalámica o hipofisaria. Podría estar asociado a síndromes congénitos, principalmente los relacionados a defectos de la línea media como displasia del septo ótico y alteraciones del paladar. Las mutaciones en varios genes son responsables para la deficiencia aislada de TSH, la más común es la mutación en el gen IGSF1 (superfamilia de inmunoglobulinas, miembro 1), es un desorden ligado al cromosoma X caracterizado por hipotiroidismo central, retraso puberal y podría asociarse a deficiencia de hormona de crecimiento. La mayoría de infantes, excepto los que tienen mutaciones en los genes para la subunidad beta de TSH o receptor de TRH, tienen otras deficiencias hormonales, como es el caso del hipopituitarismo congénito. También podría ser producido por el hipertiroidismo de Graves materno con tratamiento inadecuado durante la gestación. Esta forma de hipotiroidismo puede persistir hasta más allá de los 6 meses de edad, especialmente cuando la tirotoxicosis materna ocurre antes de las 32 semanas de embarazo.

5.3. FISIOPATOLOGÍA.

El hipotiroidismo resulta de la disminución de la acción biológica de las hormonas tiroideas en los diversos tejidos, debido a su producción deficiente, a la resistencia a su acción en los órganos diana y alteración en su transporte o metabolismo ⁽⁴⁾.

La glándula tiroidea es la mayor de las glándulas endocrinas después del páncreas. Está formada por dos tipos celulares, las células epiteliales o foliculares, responsables de la síntesis de las hormonas tiroideas, y las células parafoliculares o células C, responsables de la síntesis de la calcitonina. Tiene un origen embrionario dual, ya que las células parafoliculares proceden de la cresta neural mientras que las células foliculares proceden del endodermo, de la parte anterior de la faringe. En esta región, localizada entre el primer y segundo arco branquial, se inicia la formación del esbozo tiroideo, que es visible en el embrión humano alrededor del día 18-20 de desarrollo. Este esbozo evagina, formándose el brote inicial del tejido tiroideo alrededor del día 24 del desarrollo embrionario, expandiéndose centralmente como un divertículo, y las células proliferan rápidamente hasta el extremo más distal, pero quedan retenidas en el suelo de la faringe formando una unión con ella que es el denominado conducto tirogloso. Los precursores de las células tiroideas continúan proliferando distalmente, a la vez que comienzan una expansión lateral que conducirá a la estructura posterior bilobular característica de la glándula. Alrededor del día 30 a 40 en el embrión humano se forma el denominado foramen caecum, que es una reminiscencia del tiroides embrionario. Dos días



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

después, el primordial tiroideo alcanza su posición final a ambos lados de la tráquea con dos lóbulos que se expanden lateralmente hasta adoptar la forma definitiva de esta glándula. Las células de los cuerpos ultimobranquiales migran y se incorporan como células C al tiroides el día 60 en el embrión humano, momento en el que la organogénesis tiroidea se ha completado. La primera evidencia de formación de folículos tiroideos aparece alrededor del día 60 en el embrión ⁽⁴⁾.

El proceso de organogénesis tiroidea está controlado por una serie de factores de transcripción tiroideos. Estos factores son proteínas que se unen al ADN de la región promotora de los genes tiroideos: tiroglobulina (Tg), tiroperoxidasa (TPO), transportador de yodo (NIS) y receptor de TSH (RTSH), regulando su transcripción. Están implicados tanto en el desarrollo del tiroides como en la diferenciación final de la célula folicular tiroidea adulta. Los factores se denominan: TITF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1, PAX8 y HHEX. Su característica más importante es que son genes homeóticos, que codifican proteínas con dominios de unión al ADN muy conservados y que tienen una importancia decisiva en procesos de desarrollo, proliferación y diferenciación celular ^(4,7).

La tiroides se encarga de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas, produciendo, principalmente, la T4 o tiroxina y en menor cantidad la triyodotironina o T3, que es la hormona metabólicamente activa y que regula distintos aspectos del desarrollo, diferenciación y metabolismo celulares. La síntesis de las hormonas tiroideas está controlada a través de señales hormonales secretadas por el hipotálamo e hipófisis. Las células tirotropas hipofisarias responden a la hormona hipotalámica estimulante de la tirotropina (TRH) con la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) que es la principal molécula reguladora del metabolismo de las células tiroideas. El sistema regulador hipotálamo-hipofisario está a su vez modulado por un mecanismo de retroalimentación negativa que es sensible a la concentración de hormonas tiroideas en sangre. A nivel periférico, un complejo sistema de desyodasas de hormonas tiroideas (conocidas como DIO1, DIO2 y DIO3), junto con sistemas de transporte de éstas al interior celular (MCT8 y otros), regulan para cada tejido, la concentración citoplasmática de la hormona tiroidea activa y su acceso al núcleo celular para ejercer sus efectos transcripcionales ^(4,7).

Las alteraciones en cualquiera de estos procesos, ya sea el desarrollo embriológico o funcional, conllevan a las distintas causas del hipotiroidismo congénito, tal como se han explicado en el ítem de etiología, siendo la principal la disgenesia de tiroides. En más del 95% de casos de disgenesia de tiroides la etiología aún no ha sido identificada, sin embargo, los estudios



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

genéticos han establecido 5 factores monogénicos como causantes: las mutaciones de pérdida de función en el receptor de TSH, NKX2-1, PAX-8, FOXE1 y más recientemente GLIS3 ^(1,3).

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral durante las etapas prenatal y posnatal. Durante la primera mitad de la gestación, las hormonas tiroideas son de procedencia exclusivamente materna, a través de su transferencia placentaria. Durante la segunda mitad, a partir de la semana 20 de gestación, que es cuando el tiroides fetal empieza a sintetizar hormonas tiroideas, su procedencia es mixta: materna y fetal. Si el feto padece un hipotiroidismo las hormonas tiroideas maternas siguen protegiendo el desarrollo cerebral de la mayoría de los fetos hasta el nacimiento, momento en que desaparece la protección materna ^(1,4).

Las concentraciones normales de las hormonas tiroideas son esenciales para el neurodesarrollo normal del neonato y subsecuentemente del infante y niño, al haber un déficit en su síntesis o acción se producen una serie de manifestaciones clínicas: letargia, retraso de crecimiento, estreñimiento, ictericia, hipotonía, hipotermia, mixedema, retardo del desarrollo psicomotor, piel seca, macroglosia que se irán presentando a lo largo del tiempo si no se recibe un tratamiento adecuado. ^(4,7)

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La incidencia de hipotiroidismo congénito es muy variable a nivel mundial depende de la ubicación geográfica y el origen étnico. Los informes de los programas de detección en los Estados Unidos, Canadá, países europeos, Israel, Australia, Nueva Zelanda y Japón señalan una incidencia entre 1: 2000 a 1: 4000 recién nacidos. Además, la incidencia parece aumentar en los partos gemelos (1: 900) e incluso mayor en los partos múltiples (1: 600). ⁽¹⁾ Los neonatos con síndrome de Down tienen un riesgo elevado con una incidencia de 1:140 ⁽⁷⁾.

La incidencia más alta, 1: 581, se informó en la provincia de Markazi, en Irán, probablemente relacionada con la consanguineidad y una mayor incidencia de errores innatos autosómicos recesivos de la síntesis de hormonas tiroideas. ⁽¹⁾

Se ha observado una tendencia al aumento en la incidencia de hipotiroidismo congénito primario detectado por los programas de tamizaje de recién nacidos, de 1: 4000 a mediados de la década de 1970 a 1: 2000 en 2010 ⁽⁸⁾. Este aumento parece ser el resultado de la disminución de los valores de corte de TSH en el tamizaje, permitiendo la detección de casos más leves de hipotiroidismo. La mayoría de programas de screening reportan un predominio femenino con una ratio de 2:1, el cual es más notorio en los casos de tiroides ectópica. Además, se ha

| | | |
|-------------------|--|------------------|
| Fecha: Abril 2021 | Código: GPC-003/INSNSB/UAIE/SUAIEPSE- ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA -V.01 | Página: 12 de 33 |
|-------------------|--|------------------|



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

observado que la disgenesia de tiroides es más prevalente en los infantes blancos que en los afroamericanos, mientras que en la dishormonogénesis no se ha observado esta diferencia. ⁽¹⁾ En nuestro país son escasos los estudios de prevalencia que se han realizado, el programa de tamizaje neonatal del Instituto Nacional Materno Perinatal reportó una incidencia de hipotiroidismo congénito de 1/1893 recién nacidos entre el 2003 y 2012 ⁽⁹⁾. Es importante señalar que nuestra cobertura del tamizaje neonatal a nivel nacional es menor al 100%. ⁽¹⁰⁾

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

a) Medio ambiente.

A nivel mundial, la causa más común de hipotiroidismo congénito transitorio que se resuelve en los primeros meses o años de vida es la deficiencia de yodo. Los niveles recomendados por OMS-UNICEF-ICCIDD (2007) según grupos de edad son los siguientes: 0-50 meses 90 µg, 6-12 años 120 µg, >12 años 150 µg, mujeres gestantes y lactantes 250 µg. Durante la gestación y la lactancia se requiere una mayor ingesta de yodo debido al incremento del aclaramiento renal y la pérdida de yodo en la orina. ⁽¹¹⁾ Cuando la deficiencia se produce durante la gestación puede dar lugar al denominado cretinismo mixedematoso. ⁽⁴⁾

Su prevalencia varía geográficamente, al estar relacionado con el aporte de yodo. Los recién nacidos prematuros son los principalmente afectados debido a que la mayoría de ellos son alimentados con fórmulas maternizadas, las cuales tienen menor contenido de yodo que la leche materna. Por lo que se recomienda, que, dentro de lo posible, los recién nacidos sean alimentados con leche materna, que la madre que da de lactar ingiera la cantidad diaria de yodo suficiente (200-300 µg/día) y si los recién nacidos tienen que ser alimentados con fórmulas, éstas contengan una concentración de yodo de 20 µg/dL para las fórmulas de prematuros y de 10 µg/dL para las fórmulas de inicio de los recién nacidos a término. ^(1,3,4)

Otros factores que influyen: el sexo femenino (ratio 2:1), el grupo étnico. ⁽¹²⁾

b) Estilos de vida. ^(1,4)

- Exposición al yodo: puede producirse en infantes de madres con arritmias cardiacas tratadas con amiodarona, al emplear antisépticos yodados en madres gestantes o infantes, o por la exposición a sustancias de contraste yodadas en estudios de imágenes.
- Carencia de yodo.
- Enfermedad materna tiroidea autoinmune: puede producir hipotiroidismo congénito mediante el paso transplacentario de anticuerpos durante la gestación.
- Consumo materno de fármacos antitiroideos.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

c) Factores hereditarios. (1,3,4)

En más del 95% de los casos, la etiología aún no ha sido identificada, sin embargo, los estudios genéticos han establecido 5 factores monogénicos como causantes: las mutaciones de pérdida de función en el receptor de TSH, NKX2-1, PAX-8, FOXE1 y más recientemente GLIS3. Asimismo, en poblaciones con alta consanguineidad la incidencia de hipotiroidismo congénito es mayor, y existe un número pequeño pero significativo de casos familiares. En el caso de los gemelos monocigotos, se ha observado que un miembro de la pareja presenta disgenesia y el otro no. Estos datos sugieren la existencia de acontecimientos poscigóticos en muchos de los casos y también sugieren que los genes alterados serán los mismos genes implicados en el desarrollo normal de la glándula. Se ha observado que el 5-16% de los casos de disgenesia tiroidea se asocian con otros defectos al nacer. Se cree que en los casos en que se presentan varias anomalías congénitas, el mecanismo defectuoso afecta, además de la tiroides, a otras estructuras embrionarias. Siendo las malformaciones más frecuentes asociadas a la disgenesia de tiroides, las cardíacas.

El proceso de organogénesis tiroidea está controlado por una serie de factores de transcripción tiroideos. Los factores se denominan: TTF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1, PAX8 y HHEX. Su característica más importante es que son genes homeóticos, que codifican proteínas con dominios de unión al ADN muy conservados y que tienen una importancia decisiva en procesos de desarrollo, proliferación y diferenciación celular.

Por otro lado, las dishormonogénesis son un grupo heterogéneo de errores congénitos que se heredan con un patrón autosómico recesivo. A diferencia de las disgenesias, la mayoría de ellas tienen una causa genética identificable. Éstas comprenden mutaciones de pérdida de función en genes que codifican los componentes de la biosíntesis de hormonas tiroideas, resultando en una inadecuada síntesis con o sin bocio compensatorio. Las mutaciones involucran a los genes de la tiroglobulina, tiroperoxidasa, SCL26A4 (pendrina), SCL5A5 (transportador yodado de sodio), DUOX2, DUOXA2, IYD (yodotirosina desyodinasas). Las mutaciones de tiroglobulina son una causa común de las dishormonogénesis, con una frecuencia de 1:100 000 recién nacidos. Los defectos de la tiroperoxidasa representan la causa más frecuente de las alteraciones de la organificación del yodo.

El riesgo de hipotiroidismo congénito podría aumentar en el contexto de varios síndromes con una base genética subyacente, estos síndromes son los siguientes: síndrome Down, síndrome Di George, síndrome Townes-Brocks, síndrome Johanson Blizard, síndrome Kabuki y síndrome genitopatelar.

| | | |
|-------------------|--|------------------|
| Fecha: Abril 2021 | Código: GPC-003/INSNSB/UAIE/SUAIEPSE- ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA -V.01 | Página: 14 de 33 |
|-------------------|--|------------------|



VI.-Consideraciones Específicas

6.1. CUADRO CLINICO.

6.1.1. Signos y síntomas. ^(1,4,5,6)

Los signos y síntomas clínicos dependen de la edad en que los pacientes son diagnosticados y tratados y de la intensidad del hipotiroidismo.

La gran mayoría de infantes (aproximadamente más del 95%) con hipotiroidismo congénito son asintomáticos o tienen muy pocas manifestaciones clínicas al nacimiento. Esto se debe a los restos de la T4 materna que cruzaron la placenta y siguen circulando en el neonato. El peso y talla al nacer son, por lo general, normales. El perímetro cefálico podría estar aumentado. Las epífisis de las rodillas presentan pérdida de calcificación, y esto es más común en varones que en mujeres.

Si el niño no ha sido diagnosticado por el programa de tamizaje neonatal, desarrollará los signos y síntomas en los primeros meses de vida, los cuales, incluyen: letargia, llanto ronco, problemas de alimentación, constipación, mixedema, facie tosca con párpados y labios tumefactos que se produce por acumulación de ácido hialurónico, macroglosia, hernia umbilical, fontanelas amplias, hipotonía, piel seca, hipotermia, ictericia prolongada (a predominio de hiperbilirrubinemia indirecta). Los neonatos con dishormonogénesis podrían tener bocio.

En el caso de los infantes con hipotiroidismo central, sus manifestaciones se relacionan a otras deficiencias hormonales asociadas, que, incluyen, hipoglicemia, micropene, criptorquidia, hallazgos de diabetes insípida.

En el lactante y escolar que no ha sido diagnosticado y tratado, aparece un cuadro clínico muy característico que consiste en retraso del crecimiento y del desarrollo físico y mental. Los niños presentan talla baja con sobrepeso u obesidad, además de retraso de la edad ósea. A veces, se pueden observar trastornos neurológicos, como paraparesia espástica, hiperreflexia tendinosa, hipotonía muscular marcada, temblor e incoordinación motora e, incluso, crisis convulsivas. La exploración por órganos y sistemas puede mostrar signos que son consecuencia de las alteraciones funcionales propias del déficit de hormonas tiroideas, como bradicardia, dificultad respiratoria y estreñimiento.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

Otras manifestaciones que pueden presentarse en los pacientes con hipotiroidismo congénito son las malformaciones congénitas que afectan el corazón, riñones, sistema urinario, tracto gastrointestinal y sistema esquelético.

6.1.2. Interacción cronológica.

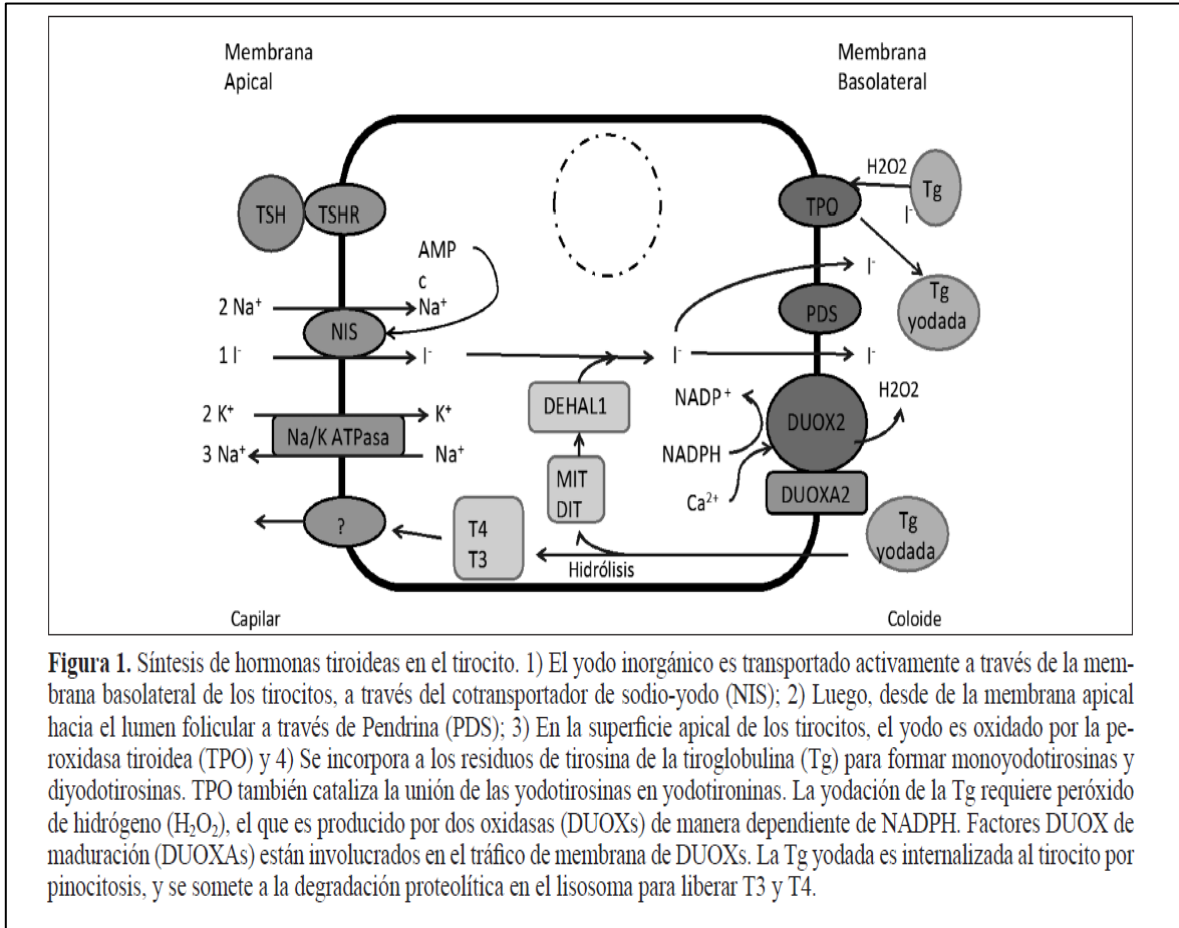
El hipotiroidismo congénito tiene poca expresividad clínica en el periodo neonatal y la mayoría de los niños tendrá una exploración clínica normal. Algunos, podrían presentar algunos signos de sospecha, como: el nacimiento postérmino, la fontanela posterior amplia, un núcleo de osificación distal del fémur ausente o menor de 3 mm de diámetro.

⁽²⁾ Si el recién nacido no es diagnosticado y tratado en las primeras semanas de vida, comienzan a presentarse una serie de manifestaciones clínicas en los primeros meses de edad, como: macroglosia, edema, llanto ronco, facie tosca, hernia umbilical, hipotonía, piel moteada, hipotermia, letargia, ictericia prolongada, bradicardia, dificultad para alimentarse y estreñimiento. ⁽¹⁾

En el lactante y escolar se manifiesta el retraso del crecimiento como talla baja y edad ósea desacelerada, acompañado de sobrepeso u obesidad. Además, se compromete el desarrollo neurológico, en un inicio se presenta el retraso del desarrollo psicomotor, luego déficit cognitivo de intensidad variable. Algunas veces, hay trastornos neurológicos, como paraparesia espástica, hiperreflexia tendinosa, hipotonía muscular moderada, temblor e incoordinación motora y crisis convulsivas. ⁽⁴⁾ Las alteraciones neurológicas son explicadas porque el déficit de la acción de las hormonas tiroideas afecta los principales procesos del desarrollo del cerebro, principalmente, la migración neuronal, sinaptogénesis y mielinización ⁽¹³⁾.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

6.1.3. Gráficos, diagramas o fotografías.



Fisiología de la síntesis de hormonas tiroideas. Tomado de Grob F., Martínez A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491.

6.2. DIAGNÓSTICO.

6.2.1. Criterios Diagnósticos.

Como hemos mencionado anteriormente más del 95% de recién nacidos son asintomáticos en los primeros días de vida, por ello el diagnóstico precoz de hipotiroidismo congénito dependerá del tamizaje neonatal. ^(1,4)

Anteriormente, cuando el diagnóstico se realizaba solamente en base a la clínica, sólo un 40% de los niños con hipotiroidismo congénito eran diagnosticados antes de los tres meses de edad. Una de las escalas empleadas para realizar el diagnóstico es la puntuación



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

de Letarte y colaboradores en base a criterios clínicos (Tabla N° 01). Una puntuación superior a 4 es sugerente de hipotiroidismo congénito. ⁽¹⁵⁾

El tamizaje neonatal permite hacer un diagnóstico temprano, consiste en la recolección de sangre del talón en unas tarjetas de papel filtro. En el caso de los recién nacidos a término, la muestra se obtiene a partir de las 48 horas de vida. Para los recién nacidos prematuros, se requiere un procedimiento de detección más riguroso debido a los cambios en el desarrollo de la fisiología de la tiroides y las tasas más altas de resultados falsos positivos y falsos negativos en el examen inicial ^(2,5,6). Los neonatos prematuros con resultados normales en el tamizaje inicial, deben realizarse un examen adicional entre los 10 y 14 días de edad. En los recién nacidos <33 semanas de gestación, puede ser prudente obtener más pruebas de detección hasta que alcancen la gestación corregida a término ^(1,6).

En nuestro país, se realiza el tamizaje a través del dosaje de TSH en la muestra obtenida en papel filtro, valores mayores a 20 $\mu\text{U/ml}$ se considera sospechoso para hipotiroidismo congénito. (16) El hipotiroidismo central no se detecta en los programas de detección de recién nacidos que usan la detección de TSH sola ^(2,4).

Para confirmar el diagnóstico se procede al dosaje de los niveles séricos de T4 libre y TSH, la T4 libre disminuida y TSH elevada nos indica un hipotiroidismo congénito primario. Una T4 libre disminuida con TSH normal o disminuida indicaría un hipotiroidismo central. Mientras que una T4 libre elevada con TSH normal o elevada podría indicar un síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. (14) Es importante considerar los valores de referencia de hormonas tiroideas específicos para cada edad ⁽²⁾.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

| <i>Puntuación por signos y síntomas</i> | <i>A</i> | <i>B</i> |
|--|----------|----------|
| 1. Sexo femenino | 0,3 | 1 |
| 2. Gestación >40 semanas | 0,3 | 1 |
| 3. Ictericia prolongada | 0,3 | 1 |
| 4. Peso >3.500 g | 0,5 | 1 |
| 5. Hernia umbilical | 1 | 2 |
| 6. Problemas de succión | 1 | – |
| 7. Hipotonía | 1 | 1 |
| 8. Estreñimiento | 1 | 2 |
| 9. Macroglosia | 1 | 1 |
| 10. Inactividad | 1 | – |
| 11. Piel marmorata | 1 | 1 |
| 12. Piel seca, áspera | 1,5 | 1 |
| 13. Fontanela posterior >0,5 mm ² | 1,5 | 1 |
| 14. Facies típica | 3 | 2 |

Puntuación clínica sugerente de hipotiroidismo congénito: superior a 4 puntos. A: Letarte et al., 1980; B: modificado de Smith y Price; Fort, 1990.

TABLA N°01: Índice clínico de hipotiroidismo congénito según Letarte et al. Fuente: Rodríguez Sánchez A. et al. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Suplemento Pediatría Integral. España. Vol XV, Nro 7. Sept 2011

6.2.2. Diagnóstico Diferencial.

El diagnóstico diferencial de esta enfermedad se realiza con las siguientes patologías:

Enfermedad de Hirschprung, síndrome de Beckwith Wiedeman, infecciones virales por TORCH, galactosemia, sepsis, atresia de vías biliares, mucopolisacaridosis, gangliosidosis, síndrome de Albright, hepatitis neonatal, síndromes hipotónicos, macroglosia aislada, otras causas de retraso de crecimiento y desarrollo, acondroplasia, errores innatos del metabolismo. ⁽¹⁷⁾

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

6.3. EXAMENES AUXILIARES.

6.3.1. De Patología Clínica:

* Tamizaje neonatal:

En nuestro país, siguiendo las recomendaciones de la Norma Técnica de Salud para el Tamizaje Neonatal emitida en el 2019 por el Ministerio de Salud, se toma la muestra para el tamiz por punción y goteo del talón del recién nacido, impregnando un papel filtro, a partir de las 48 horas de vida, dicho procedimiento va depender de la edad gestacional y días de vida del neonato (ver Tabla N° 02). En esta muestra se analiza los valores de TSH, considerándose caso sospechoso un resultado $> 20 \mu\text{U/ml}$.⁽¹⁶⁾

| Tipo de recién nacido | Condición | Edad Gestacional | Criterios para la toma de muestra |
|---|---------------------|-------------------|--|
| a) RN a término y/o Post Término | Sano | ≥ 37 semanas | A partir de las 48 horas de vida * |
| b) RN prematuro bajo peso** , y/o embarazos múltiples | Sano | < 37 semanas | A partir de las 48 horas de vida.* Retamizaje a los 15 días de tomada la primera muestra. |
| c) RN | Enfermo y/o Crítico | -- | A partir de las 48 horas de vida.* Retamizaje a los 15 días de tomada la primera muestra. |
| d) RN que requieren trasfusión | Enfermo y/o Crítico | -- | Antes de la transfusión*** |

* En caso el alta sea antes de las 48 horas de vida, deberá volver para ser tamizado dentro de la primera semana de vida.

** Bajo Peso, recién nacido con peso al nacer menor de 2500gr.

*** Los RN que hubieran sido transfundidos con sangre y/o hemo-componentes, deben ser tamizados 7 días después de la última transfusión.

TABLA N°02. Tamizaje neonatal. Fuente: Norma Técnica de Salud N° 154, para el Tamizaje Neonatal de Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, Hipoacusia Congénita y Catarata Congénita. Ministerio de Salud. Perú. 2019.

* Pruebas séricas de función tiroidea: (1,4)

Cuando el recién nacido presenta un resultado alterado del tamizaje neonatal o si se trata de un infante que no pudo realizarse el tamiz y tiene sintomatología sospechosa, el siguiente paso es solicitar el análisis en sangre venosa de TSH y T4 libre. Los resultados de

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

estas pruebas ayudan a determinar el tipo de hipotiroidismo y se interpretan de la siguiente manera:

TSH alta, T4 libre baja: confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario.

TSH alta, T4 libre normal: hipotiroidismo subclínico.

TSH baja o normal, T4 libre baja: sugieren posibilidad de hipotiroidismo central.

TSH normal, T4 libre normal y T4 total baja: esta combinación de hallazgos indica la presencia de una deficiencia de proteínas de unión, la más común de las cuales es la deficiencia de globulina de unión a T4, un trastorno recesivo ligado a X que ocurre en aproximadamente 1: 4000 recién nacidos, predominantemente varones.

6.3.2. De Imágenes:

* **Ecografía de tiroides:** es útil para determinar la etiología, aunque en el recién nacido tiene todavía limitaciones técnicas. Permite caracterizar la forma, el tamaño y la ubicación de la tiroides. ⁽⁴⁾ Si se identifica una tiroides ectópica (por lo general en las áreas lingual, sublingual o subhioidea), no será necesaria la obtención de imágenes por gammagrafía. Sin embargo, la ecografía no es tan confiable como la gammagrafía en la identificación de casos de disgenesia tiroidea. ⁽¹⁾ En los estudios que compararon los dos procedimientos, algunos lactantes tenían tejido tiroideo ectópico detectado por gammagrafía, pero las imágenes de ecografía revelaron ausencia de tejido tiroideo o hipoplasia tiroidea. ⁽¹⁷⁾

6.3.3. De Exámenes Especiales Complementarios.

* **Gammagrafía de tiroides:** si el estudio de ultrasonido no detecta tejido tiroideo ectópico, entonces la gammagrafía de tiroides puede ayudar a identificar casos de disgenesia tiroidea. Se debe usar tecnecio 99 o yodo 123 en lugar de yodo 131 porque las dosis de radiación son mucho más bajas. ⁽⁴⁾ En nuestro medio, disponemos más fácilmente de tecnecio 99, permite una buena imagen de exploración, pero debido a que no está organizado, no hay medida de absorción. ⁽¹⁾ Si no se observa la tiroides en la gammagrafía, pero sí en el ultrasonido, las causas posibles son un defecto del receptor de TSH, un defecto en el transporte de yodo, anticuerpos bloqueadores de receptor de TSH o TSH baja por tratamiento con levotiroxina. ⁽²⁾

* **Autoanticuerpos tiroideos:** son los conocidos como antitiroglobulina, antiperoxidasa y bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab). Se solicitan en el caso de recién nacidos



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

de madres con enfermedad tiroidea autoinmune conocida, y en familias donde se detectó un hermano anterior con hipotiroidismo congénito transitorio. ⁽¹⁾

* **Dosaje de tiroglobulina sérica (Tg):** es un marcador de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las agenesias el nivel es indetectable; en las ectopias puede ser normal o estar elevado; en las dishormonogénesis el nivel 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. ⁽⁴⁾ No se sugiere la medición de la tiroglobulina sérica sola para sustituir a las imágenes de gammagrafía, por lo que no se recomienda solicitarla de manera rutinaria. ⁽¹⁾

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas.

La mejor medida para prevenir el hipotiroidismo congénito y sus secuelas es la realización del tamizaje neonatal. Según resolución ministerial del Ministerio de Salud del 2019, todo recién nacido en nuestro país debe ser tamizado a partir de las 48 horas de vida. La muestra debe ser de calidad siguiendo un protocolo estandarizado. ⁽¹⁶⁾

Se aconseja repetir la toma de muestra a las dos semanas en recién nacidos prematuros, en enfermos críticos, en los niños sometidos a cirugía y en los gemelos, ante la posibilidad de que se den elevaciones tardías de la TSH. ⁽⁴⁾ Si se tiene un resultado indeterminado se repetirá otro tamizaje. Si el resultado persiste alterado se procede a dosar TSH y T4 libre séricas. ^(1,4)

De una población mundial de nacimientos de aproximadamente 130 millones de bebés al año, se estima que 37 millones de bebés (29%) son tamizados y aproximadamente 12,000 bebés con hipotiroidismo son detectados anualmente gracias a los programas de tamizaje neonatal ⁽⁸⁾.

6.4.2. Terapéutica:

La Levotiroxina oral es el tratamiento de elección para el hipotiroidismo congénito. El objetivo del tratamiento es alcanzar un neurodesarrollo adecuado y crecimiento correspondiente al potencial genético del niño. Para lograr esto, se debe iniciar el tratamiento dentro de las dos primeras semanas de vida. El retraso en el diagnóstico y tratamiento dará lugar a un resultado neurocognitivo deteriorado. Incluso después del



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

diagnóstico, un manejo subóptimo durante los 3 primeros años de vida, puede producir alteraciones en el crecimiento y desarrollo del niño. ^(1,2,4,18)

Si el resultado del tamizaje neonatal está en rango de sospechoso ($>20 \mu\text{U/ml}$), se sugiere iniciar el tratamiento a la brevedad, de preferencia luego de haber tomado la muestra para la determinación de TSH y T4 libre séricas, pero sin necesidad de esperar el resultado. Si el tamizaje tiene un resultado en valor indeterminado ($10 - 20 \mu\text{U/ml}$) se sugiere tomar un segundo tamizaje y según el resultado solicitar el dosaje sérico de TSH y T4 libre e iniciar tratamiento. ^(1,2,15)

De acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Endocrina Pediátrica de los Estados Unidos (PES), la Sociedad Europea para Endocrinología pediátrica (ESPE) y la Asociación Americana de Tiroides (ATA), la dosis inicial de levotiroxina es de 10 a 15 mcg/kg/ día para los recién nacidos. ^(1,2,4,5,6)

En el caso de hipotiroidismo severo, definido como aquellos con una T4 libre $< 0.4 \text{ ng/dl}$, se sugiere empezar con una dosis en la mitad superior del rango recomendado (12.5 – 15 mcg/Kg/día), debido a que el reemplazo rápido con dosis adecuadas de levotiroxina es particularmente importante en estos casos para prevenir el retraso cognitivo y psicomotor. En el caso de hipotiroidismo congénito leve, caracterizado por una T4 libre levemente disminuida, se sugiere iniciar el tratamiento con una dosis de 8 a 10 mcg/kg/día. ⁽¹⁾

La tableta de levotiroxina debe ser triturada y diluida en agua para su administración vía oral en ayunas (al menos 30 minutos antes del primer alimento). Su absorción puede reducirse en diversas circunstancias, como: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contienen soya), procesos digestivos en los cuales se reduce la superficie de absorción (intestino corto, cirrosis hepática) y administración de fármacos concomitantes (Carbón activado, Hidróxido de aluminio, Colestiramina, Hierro, Propranolol, Simeticona). Otros fármacos como el Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina, aumentan el catabolismo de la Levotiroxina. ^(1,2,4)

Los objetivos bioquímicos del tratamiento son: la T4 libre en la mitad superior del rango normal para la edad, y la TSH en el rango normal u óptimamente en la mitad inferior del rango normal para la edad. La concentración sérica de T4 libre generalmente alcanza el rango objetivo dentro de una o dos semanas después de iniciar la terapia con levotiroxina.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

La TSH sérica puede tomar de dos a cuatro semanas para alcanzar el rango objetivo, dependiendo del grado de elevación antes del tratamiento. ^(1,4)

Se recomienda el monitoreo de T4 libre y TSH en los siguientes intervalos para asegurar una dosis óptima de levotiroxina: ⁽¹⁾

- Dos semanas después del inicio del tratamiento con levotiroxina y cada 2 semanas hasta que se normalice el nivel de TSH en suero.
- Cada uno o dos meses durante los primeros 12 meses de vida y mensualmente para aquellos con hipotiroidismo moderado a severo. Los lactantes en este grupo de edad generalmente necesitan ajustes de dosis frecuentes debido a su rápido crecimiento.
- Cada uno o tres meses entre uno y tres años de edad.
- Cada 6 a 12 meses a partir de los 3 años de edad.
- Cuatro a seis semanas después de cualquier cambio en la dosis o después de cambiar las marcas de levotiroxina.
- A intervalos más frecuentes cuando se cuestiona el cumplimiento o se obtienen resultados anormales.

Además de este monitoreo de laboratorio, se debe realizar una evaluación clínica periódica del crecimiento y desarrollo neurológico. ^(1,2,4)

Por tanto, los tres elementos fundamentales en el tratamiento del hipotiroidismo congénito son: iniciar el tratamiento precozmente, administrar una dosis inicial adecuada en el recién nacido y conseguir un correcto equilibrio terapéutico mediante un riguroso control evolutivo periódico. ^(1,18)

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

La dosis de mantenimiento de la levotiroxina varía según la edad (ver Tabla N° 03):

| EDAD | MEDICAMENTO |
|--------------|---|
| | Levotiroxina Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ |
| 0 a 3 meses | 10 a 15 |
| 3 a 6 meses | 8 a 10 |
| 6 a 12 meses | 6 a 8 |

TABLA N°03. Dosis de levotiroxina en hipotiroidismo congénito. Fuente: Norma Técnica de Salud N°154 para el Tamizaje Neonatal de Hipotiroidismo Congénito, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Fenilcetonuria, Fibrosis Quística, Hipoacusia Congénita y Catarata Congénita. Ministerio de Salud. Perú. 2019.

6.4.3. Efectos Adversos o colaterales del tratamiento. ^(1,4,19)

Las reacciones adversas se pueden presentar por una sobredosificación y son las siguientes: arritmia cardíaca, angina, hipertensión arterial, taquicardia, palpitaciones, ansiedad, labilidad emocional, cefalea, intolerancia al calor, irritabilidad, miastenia, craneosinostosis, diaforesis, alopecia, rash cutáneo, insomnio, pérdida de peso, bocio, diarrea, apetito aumentado, vómitos, transaminasemia, temores, fiebre, hiperactividad.

6.4.4. Signos de alarma. ^(1,4)

Retraso del desarrollo psicomotor, retraso del crecimiento, desaceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, letargia persistente, estreñimiento crónico, alteración del desarrollo puberal, discapacidad auditiva.

6.4.5. Criterios de Alta.

En el caso del hipotiroidismo congénito permanente, el tratamiento y los controles periódicos son para toda la vida. Cuando el paciente alcanza la mayoría de edad (18 años) es derivado a Endocrinología General para continuar sus controles.

Si se trata de un hipotiroidismo transitorio, se indicará el alta al asegurarse que la función tiroidea se ha normalizado.

6.4.6. Pronóstico.

El pronóstico va depender del inicio temprano del tratamiento, el cual debe ser iniciado dentro de las 2 primeras semanas de vida. El tratamiento del niño detectado por tamizaje neonatal debe mantenerse, ininterrumpidamente, durante los tres primeros años de vida,



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

para asegurar la normofunción tiroidea hasta completar el desarrollo cerebral, tanto en los casos permanentes como en los transitorios. ⁽¹⁵⁾ Después de esta edad, puede interrumpirse el tratamiento con levotiroxina durante 4 a 6 semanas y se procede a reevaluar la función tiroidea con los estudios bioquímicos y de imágenes. Si se confirma una etiología permanente, el tratamiento será para toda su vida. En el caso de hipotiroidismo transitorio, se discontinúa el tratamiento. ⁽¹⁵⁾

El diagnóstico inicial de hipotiroidismo congénito permanente con etiología establecida no requiere reevaluación y debe continuar su tratamiento toda la vida. ⁽¹⁵⁾

El objetivo general del tratamiento con levotiroxina es asegurar un desarrollo neurocognitivo óptimo (incluida la audición), y un crecimiento y desarrollo puberal adecuados, por tanto, todo ello se evaluará en los controles periódicos. Algunos pacientes con hipotiroidismo severo o aquellos que recibieron un tratamiento inadecuado durante los 3 primeros años de vida tendrán un coeficiente intelectual inferior al de los niños sin hipotiroidismo. ⁽¹⁾

El desarrollo neurológico a largo plazo de las personas con hipotiroidismo congénito es generalmente bueno en aquellos niños que recibieron el tratamiento temprano y de manera adecuada durante los 3 primeros años de vida, sus coeficientes intelectuales fueron similares al de los niños sanos. ^(20,21,22)

Los resultados neurocognitivos deficientes parecen estar correlacionados con los siguientes factores: tratamiento inadecuado, hipotiroidismo severo, el inicio tardío del tratamiento y la dosis inicial baja de levotiroxina. ⁽¹⁾

6.5. COMPLICACIONES:

Las complicaciones suelen presentarse cuando el paciente ha iniciado tratamiento tardíamente o lo ha recibido de manera inadecuada. Dentro de ellas, tenemos:

Alteraciones neurológicas: retardo del desarrollo psicomotor, falta de coordinación motora gruesa y fina, problemas de conducta, trastorno del lenguaje, ataxia, déficit de atención, trastorno del aprendizaje. ^(1,15)

Discapacidad auditiva: aproximadamente el 10 % de las personas con hipotiroidismo congénito presenta este trastorno en la adultez ⁽²³⁾. La pérdida de audición se observó con mayor frecuencia en pacientes con atireosis y dishormonogénesis (Síndrome de Pendred), pero no en pacientes con una glándula ectópica. La pérdida auditiva por lo general es



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

neurosensorial y se asocia con la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Se recomienda pruebas de audición de rutina en los infantes con hipotiroidismo congénito. ^(1,5,6)

Crecimiento: el seguimiento a largo plazo de los niños con hipotiroidismo congénito detectado por el cribado neonatal muestra que los niños tratados tienen patrones de crecimiento normales y una estatura adulta normal ⁽²⁴⁾.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA.

- **Criterios de Referencia:**

Los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito deben ser manejados mientras se encuentren en edad pediátrica en Hospital nivel III o Instituto especializado que cuente con endocrinólogo pediatra.

De un establecimiento de menor complejidad al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja:

Por ser un establecimiento de salud pediátrico del tercer nivel de atención y complejidad (Categoría III-2), se cuenta con el recurso profesional especializado (subespecialidad de Endocrinología Pediátrica) y material necesario para el tratamiento de esta patología pediátrica. Los siguientes criterios deberán ser considerados para la referencia al Instituto proveniente de otro establecimiento de menor nivel de atención:

1. Todo paciente con sospecha de hipotiroidismo congénito.
2. Neonato o lactante con tamizaje neonatal alterado para hipotiroidismo.
3. Paciente con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito.

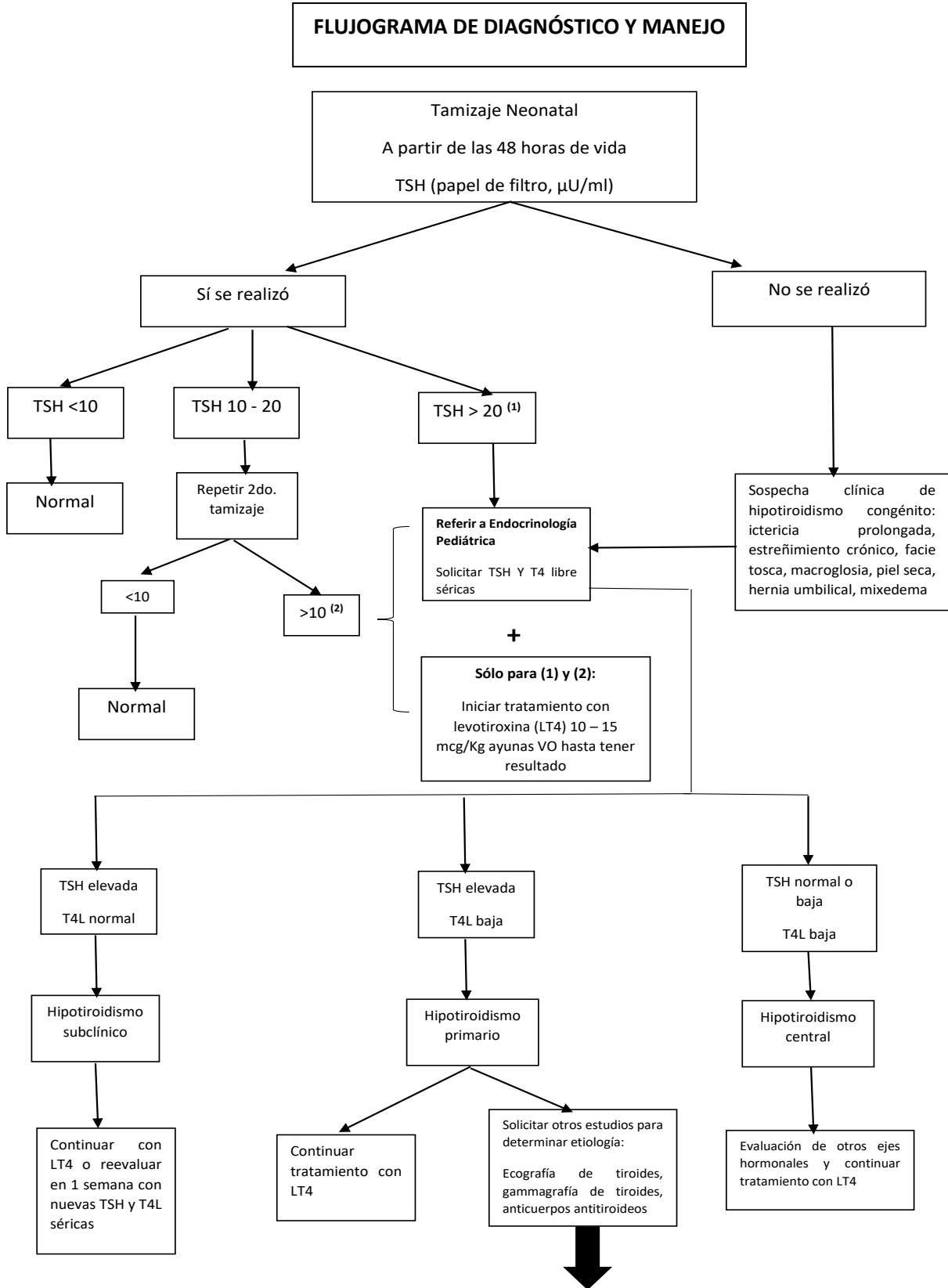
- **Criterios de Contrarreferencia:**

Del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja a un establecimiento de igual nivel de atención para adultos:

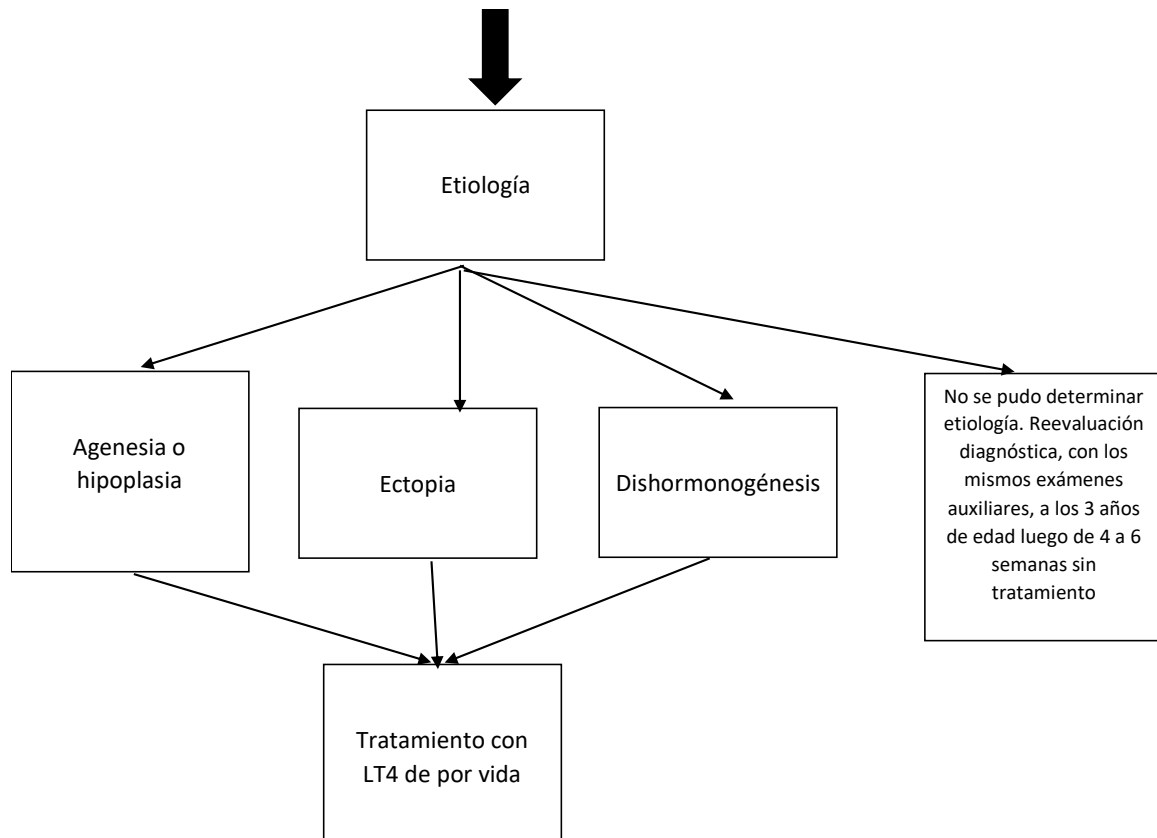
Por ser un establecimiento de salud pediátrico del tercer nivel de atención y complejidad (Categoría III-2), se atiende a los pacientes de 0 horas de recién nacido hasta los 17 años, 11 meses y 31 días, es decir menor de 18 años de edad. Por tanto, una vez que alcance la edad adulta (18 años) será derivado al servicio de Endocrinología General del establecimiento del mismo nivel de atención para adultos para que continúe sus controles.

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

6.7. FLUXOGRAMA.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

**Fuente:**

LaFranchi, S et al. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UPTODATE. Marzo 2020.

Rodríguez Sánchez A. et al. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Suplemento Pediatría Integral. España. Vol XV, Nro 7. Sept 2011.

Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ta edición. McGraw-Hill/Interamericana de España. S. A. U. 2009.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Salud
del Niño – San Borja



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

VII.-Autores.

Responsable de Implementar la Guía de Práctica Clínica:

- Dr. Daniel Koc Gonzáles, jefe de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub especialidades Pediátricas.
- Dra. Nátaly Aramburú Miranda, médico Endocrinóloga Pediatra.
- Dra. Sheyla Alegre Pariona, coordinadora de Endocrinología pediátrica.
- Dra. Melissa Martínez Peralta, médico Endocrinóloga Pediatra.

Fecha de elaboración de la Guía de Práctica Clínica: Abril 2021

Vigencia de la Guía (2 años a partir de la fecha de aprobación)

Equipo Responsable de la Elaboración de la Guía:

- Dra. Nátaly Aramburú Miranda, naramburu@insnsb.gob.pe
- Dra. Sheyla Alegre Pariona, salegre@insnsb.gob.pe
- Dra. Melissa Martínez Peralta, mmartinez@insnsb.gob.pe

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

VIII.-Anexos

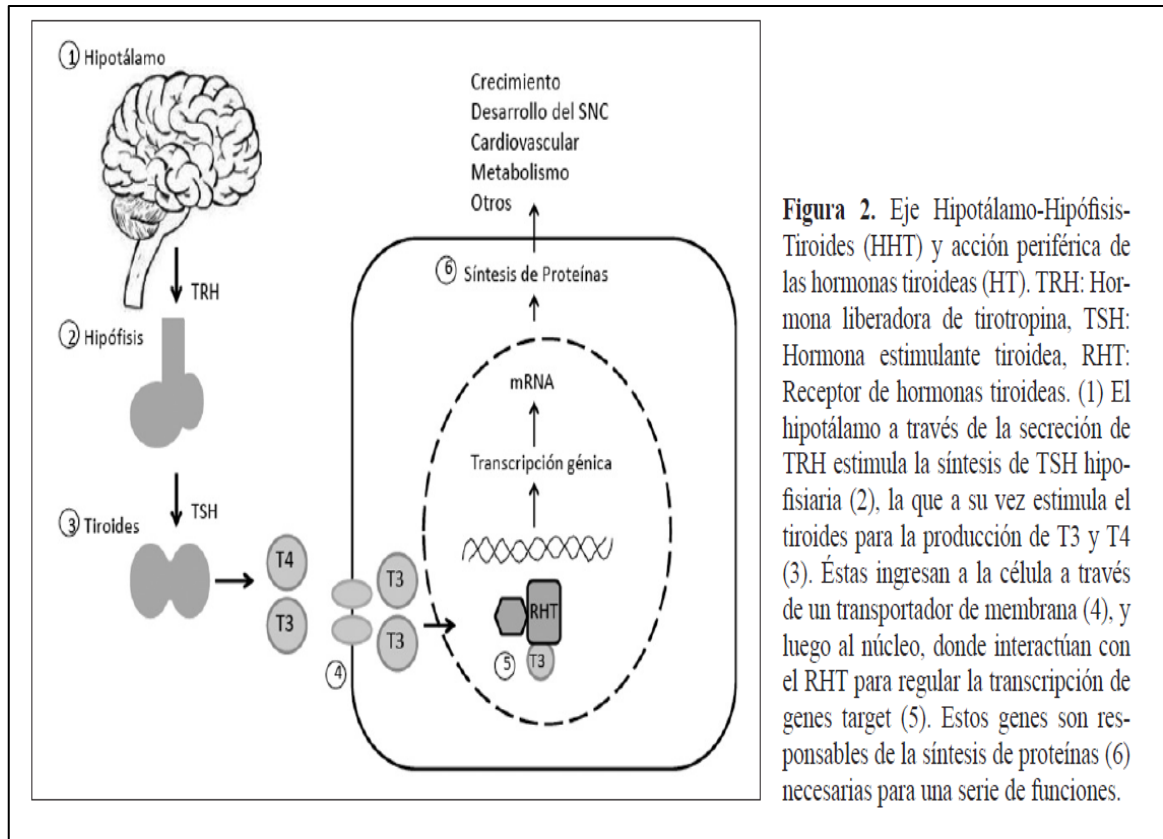


Figura 2. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides (HHT) y acción periférica de las hormonas tiroideas (HT). TRH: Hormona liberadora de tirotrópina, TSH: Hormona estimulante tiroidea, RHT: Receptor de hormonas tiroideas. (1) El hipotálamo a través de la secreción de TRH estimula la síntesis de TSH hipofisiaria (2), la que a su vez estimula el tiroides para la producción de T3 y T4 (3). Éstas ingresan a la célula a través de un transportador de membrana (4), y luego al núcleo, donde interactúan con el RHT para regular la transcripción de genes target (5). Estos genes son responsables de la síntesis de proteínas (6) necesarias para una serie de funciones.

Anexo Nro. 01: Eje hormonal hipotálamo – hipofiso- tiroideo y acción periférica de las hormonas tiroideas. Tomado de Grob F., Martínez A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491.

**IX.-Referencias Bibliográficas**

1. LaFranchi, S et al. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UPTODATE. Marzo 2020.
2. Castilla Peón María. Hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(2):140-148.
3. Peters C et al. Congenital hypothyroidism: update and perspectives. European Journal of Endocrinology (2018) 179, R297–R317.
4. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ta edición. McGraw-Hill/Interamericana de España. S. A. U. 2009.
5. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:363.
6. American Academy of Pediatrics, Susan R. Rose; and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown; and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics June 2006, 117 (6) 2290-2303.
7. Krassas G. et al. Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. Edit. Karger. 2007.
8. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar;28(2):175-87. Epub 2013 Jun 18.
9. Estadísticas del Tamizaje Neonatal del Instituto Nacional Materno Perinatal. 2012.
10. Galán E. et al. Tamizaje neonatal en el Perú: ¿hacia dónde vamos? Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública 2013; 30 (4): 724.
11. Pretell Zárata Eduardo. “Deficiencia de yodo e hipotiroidismo”. Manual de Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo. Lima, Perú. 2014.
12. Eugene D. et al. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(5):2696. Epub 2005 Feb 22.
13. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. Thyroid. 2003;13(11):1005-1012
14. Ares Segura S, et al. Hipotiroidismo y bocio. Protoc diagn ter pediatr. 2019;1:183-203.
15. Rodríguez Sánchez A. et al. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Suplemento Pediatría Integral. España. Vol XV, Nro 7. Sept 2011.



Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hipotiroidismo Congénito

16. Norma técnica de salud para el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística, hipoacusia congénita y catarata congénita. Ministerio de Salud. 2019.
17. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito neonatal en el primer nivel de atención. México: CENETEC; 2008.
18. Grob F., Martínez A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491.
19. Levotiroxina sódica. Asociación Española de Pediatría. 2016.
20. Kempers MJ et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):418. Epub 2005 Nov 22.
21. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? Pediatrics. 2005;115(1): e52.
22. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatr Res. 1996;39(3):561.
23. Léger J, et al. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1771. Epub 2011 Mar 9.
24. Delvecchio M, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(5):693.