

## Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito

### Neonatal screening for congenital hypothyroidism

Cecilia Pérez Gesen<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7051-7011>

Francisco Carvajal Martínez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8480-1360>

Amarilys Frómeta Suárez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7680-1176>

Ana Luisa Arteaga Yero<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0207-7821>

Ana Olivares Torres<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3780-6353>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Endocrinología, Departamento de Endocrinología Pediátrica. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Inmunoensayo. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Grupo de Operaciones Nacionales, Vicedirección de Programas Nacionales, CIE/BioCubaFarma. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [cperezgesen@gmail.com](mailto:cperezgesen@gmail.com)

## RESUMEN

El *hipotiroidismo congénito* es la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible. Su detección precoz es de interés fundamental en la Salud Pública y se incluye en el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal desde el año 1986, cuando el Dr. Ricardo Güell González, padre de la endocrinología pediátrica en Cuba, lo implementó en colaboración conjunta con el Instituto Nacional de Endocrinología, el Centro de Inmunoensayo y el Instituto Nacional de Neurología en la provincia La Habana. Pionero en la detección temprana de esta enfermedad en Latinoamérica, la repercusión del programa ha sido incuestionable, al cumplir con los objetivos trazados desde sus inicios para la prevención del retraso mental grave e irreversible

como principal meta. Con un logro cercano al 100 % de cobertura nacional para su detección, ha permitido instaurar el tratamiento precoz y garantizar el seguimiento clínico, de control terapéutico y neurocognitivo de los niños con hipotiroidismo congénito. Se presenta una actualización del protocolo diagnóstico-terapéutico, así como las pautas del seguimiento.

**Palabras clave:** hipotiroidismo congénito; tamizaje neonatal; protocolo diagnóstico-terapéutico; neurocognición.

### ABSTRACT

Congenital hypothyroidism is the most common cause of preventable intellectual disability. Its early detection is of fundamental interest in Public Health and has been included in the National Neonatal Screening Program since 1986, when Dr. Ricardo Güell González, father of pediatric endocrinology in Cuba, implemented it in joint collaboration with the National Institute of Endocrinology, the Immunoassay Center and the National Institute of Neurology in the province of Havana. A pioneer in the early detection of this disease in Latin America, the impact of the program has been unquestionable, by meeting the objectives set since its inception for the prevention of severe and irreversible mental retardation as its main goal. With an achievement of close to 100% national coverage for its detection, it has made it possible to establish early treatment and guarantee clinical monitoring, therapeutic and neurocognitive control of children with congenital hypothyroidism. An update of the diagnostic-therapeutic protocol is presented, as well as the follow-up guidelines.

**Keywords:** congenital hypothyroidism; neonatal screening; diagnostic-therapeutic protocol; neurocognition.

Recibido: 25/02/2024

Aceptado: 12/05/2024

## Introducción

El *hipotiroidismo congénito* (HC) es la más común de las afecciones endocrinas en la infancia.<sup>(1)</sup> A nivel global, la prevalencia es de 1:3000 a 1:4000 recién nacidos (RN) vivos, con diferencias regionales y étnicas,<sup>(2)</sup> más frecuente en mujeres (2:1) y en niños con síndrome de Down.<sup>(3)</sup> En áreas geográficas con deficiencia de yodo, la frecuencia de HC es mucho mayor y se presentan formas graves hasta en un 15 % de la población.<sup>(4)</sup> En Cuba, según datos obtenidos del Centro de Inmunoensayo (CIE) y de BioCubaFarma, se han estudiado más de 4,5 millones de neonatos desde su introducción al Sistema Nacional de Salud (SNS) y se han diagnosticado 962 casos con la enfermedad, para una frecuencia acumulada de 1:4692. Al cierre del primer trimestre del año 2020 la tasa de incidencia fue de 1:3500 nacidos vivos, con un comportamiento similar en La Habana, que reporta una tasa de incidencia de 1:3518 nacidos vivos.<sup>(5)</sup>

Constituye la causa de discapacidad cognitiva prevenible más frecuente en la infancia y el pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad.<sup>(6)</sup>

Los niños con HC nacen con poca o ninguna evidencia clínica de deficiencia de hormonas tiroideas (HT) por lo cual, el diagnóstico antes de las seis semanas resulta difícil.<sup>(6)</sup> Esto, probablemente, se debe al paso transplacentario de HT maternas que protegen al feto hipotiroideo.<sup>(7)</sup>

La dificultad para su detección clínica sumada a la importancia de un tratamiento temprano para la prevención del retraso mental ha hecho necesaria la implementación de programas de tamizaje neonatal con el objetivo de identificar precozmente esta enfermedad y evitar problemas graves como el retraso mental, y el daño neurológico en estos pacientes.

Los primeros estudios de tamizaje neonatal del HC fueron llevados a la práctica, a mediados de la década del 70, en países altamente

desarrollados como Canadá y EE. UU.<sup>(8)</sup> En la actualidad, su puesta en marcha ha sido obligatoria en Europa Occidental y en algunas partes de Europa Oriental, Japón, Australia, Asia, América del Sur y América Central.<sup>(9,10)</sup> En Latinoamérica, Cuba ha sido pionera en iniciar un programa nacional de tamizaje masivo, seguido por Costa Rica, Chile y Uruguay, con la peculiaridad en su manejo de abarcar a nivel nacional y lograr una cobertura cercana al 100 % de la población.<sup>(11)</sup>

El ahorro de los costos del cuidado de niños en los que se previene el daño neurológico como resultado del tamizaje es muy superior a los costos de este y del diagnóstico, sin embargo, solo el 25 % de la población mundial se beneficia.<sup>(12)</sup> Estos programas han sido exitosos para detectar y tratar de forma temprana la enfermedad y han demostrado que, en la mayoría de niños con HC, se puede alcanzar un desarrollo neurocognitivo normal.<sup>(13)</sup>

El HC es resultado del déficit de HT presente al nacimiento, y puede ser permanente o transitorio.<sup>(14)</sup> El primero es causado por alteraciones en el desarrollo embriológico de la glándula tiroides (disgenesias), y se presenta usualmente en el 85 % de los casos como un desorden esporádico, aunque se describen hereditarias.<sup>(15)</sup> Existen evidencias que demuestran el importante papel de algunos genes en la organogénesis tiroidea que codifican factores de transcripción tiroideos específicos (TTF-1 y TTF-2), Pax 8 y TSH receptor, fuertemente relacionados con HC disgenético.<sup>(16,17)</sup> Los errores en la síntesis de HT (dishormonogénesis) tienen un carácter hereditario de tipo autosómico recesivo, se presenta en el 10-25 % de los casos y la forma más frecuente resulta de un defecto en la actividad de la peroxidasa tiroidea.<sup>(18,19)</sup> Causas infrecuentes de HC incluyen mutaciones en el transportador celular de HT (transportador monocarboxilasa 8 – MCT8), resistencia a las HT (usualmente por una mutación de la forma beta del receptor nuclear de estas) o resistencia a la TSH.<sup>(20)</sup>

El HC transitorio se ha relacionado desde el punto de vista etiológico, con el paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes del tiroides,<sup>(21)</sup> con deficiencias endémicas de yodo, además del uso de medicación antitiroidea, la administración iatrogénica de yodo en la embarazada<sup>(22)</sup> y la inmadurez propia de la prematuridad hasta en el 1-2 % de los casos.<sup>(23)</sup> Sin embargo, cuando se investigan las causas de esta hipofunción transitoria en múltiples series, invariablemente se encuentra un porcentaje de casos denominados idiopáticos, cuya causa permanece sin identificar.<sup>(24)</sup>

Por su carácter crónico, el HC puede traer consigo modificaciones en áreas significativas de la vida.<sup>(25)</sup> La intervención temprana, así como el manejo integral e interdisciplinario sistematizado del HC, permitirá su diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>(13)</sup>

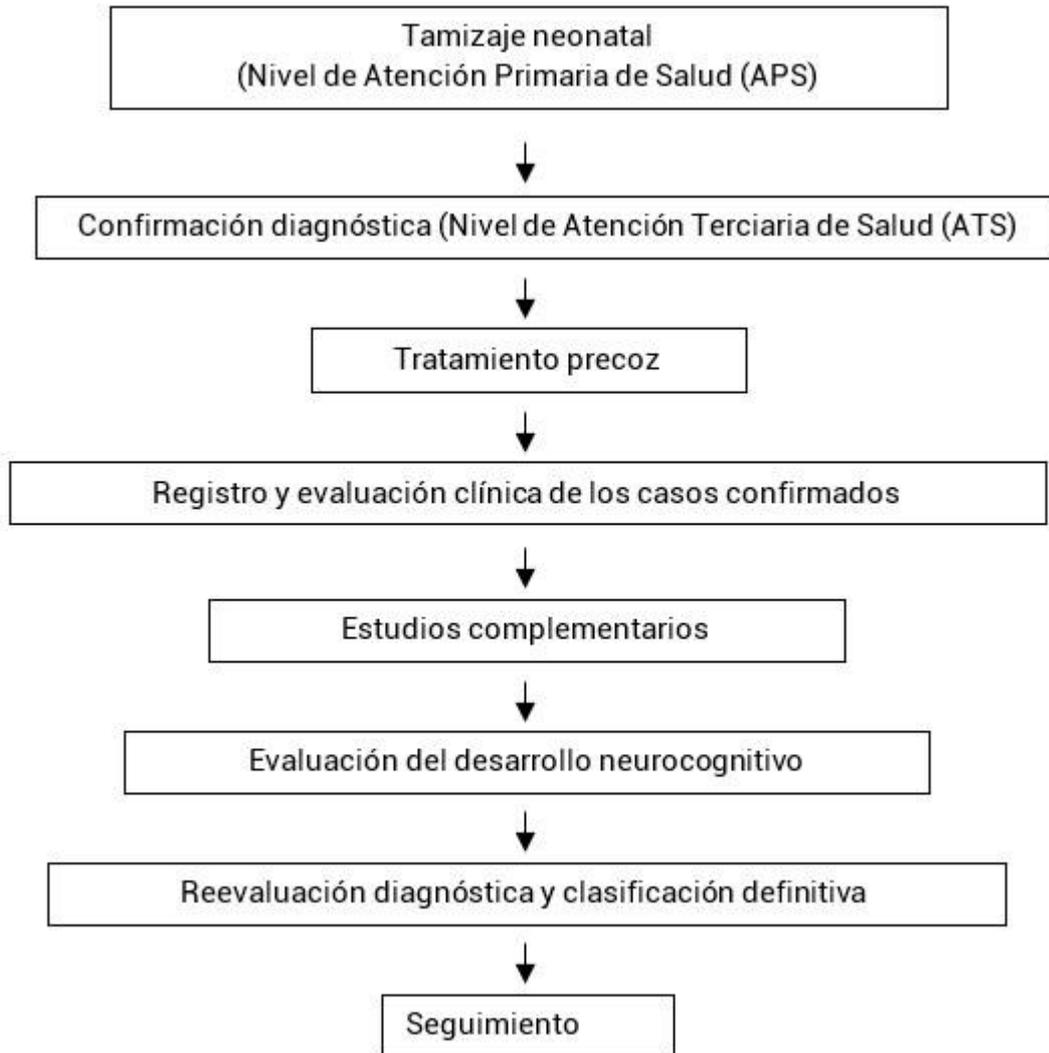
## **Programa cubano de tamizaje neonatal de HC**

### **Protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento**

El programa de tamizaje neonatal de HC ha sido uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo xx. En mayo de 1986 se implementa el programa en Cuba, que inicia con un estudio piloto en La Habana y se extiende al resto del país en 1988, lográndose paulatinamente el 100 % de cobertura nacional y con su perfeccionamiento se confirma que, económicamente estos programas son de alta rentabilidad social.<sup>(25)</sup>

## **Métodos**

El esquema muestra el protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento diseñado para el Programa cubano de tamizaje neonatal de HC (fig.).



**Fig. -** Esquema del flujograma del protocolo diagnóstico, terapéutico y de seguimiento del programa cubano de tamizaje neonatal de HC.

## Procedimientos

### 1. - Para el tamizaje neonatal

#### Métodos para determinar TSH

En 1986, fue creado por el CIE un método *sandwich* de ultramicro- ELISA (estuche diagnóstico UMELISA® TSH NEONATAL (Tecnosuma Int. S.A., Cuba), ensayo inmunoenzimático heterogéneo, diseñado inicialmente para cuantificar

tirotrópica en suero del cordón umbilical y ser utilizado por un sistema ultramicroanalítico (SUMA). Se utilizó un nivel de corte (*cut-off*) de TSH  $\geq$  25 mU/L, que posteriormente fue modificado, evitando los sesgos o falsos positivos debido al aumento fisiológico inicial de esta hormona.

En la actualidad, el tamizaje se realiza al 5.º día de vida, mediante la obtención de la muestra de sangre capilar *por punción del talón* del RN sobre papel de filtro para tamizaje neonatal (Wathman 903). La sangre debe saturar completamente el papel y es aplicada en una sola cara, dejándola secar a temperatura ambiente. No debe ser manipulada o colocada sobre superficies húmedas o contaminada con otra sustancia ni envasar en bolsas plásticas, por lo que el personal sanitario en la APS debe estar calificado y entrenado para optimizar la toma de muestras que se envían a los Laboratorios SUMA del CIE. El nivel de corte actual establecido es de TSH  $\geq$  10 mUI/L en suero.

En la actualidad se tienen en cuenta casos particulares o grupos de riesgo en los que se establece una *nueva detección* para aquellos donde es prominente una elevación tardía de TSH.<sup>(26)</sup>

Como primer grupo, se considera a los RN prematuros, en los que se recomienda realizar una segunda muestra a los 14 días de vida. De igual manera en aquellos con muy bajo peso al nacer (MBPN)  $<1500$  g, edad gestacional (EG) de  $<32$  semanas, o con valores de TSH  $\geq$  6 mU/L, en los cuales, aun cuando sea difícil determinar las categorías que lo requieren porque los valores de TSH suelen ser impredecibles.<sup>(26)</sup> Deben valorarse de igual manera otros grupos específicos como los gemelos, niños enfermos o sometidos a una intervención quirúrgica, hijos de madres con tiroidopatías o que hayan tenido hijos hipotiroideos, muestras postransfusionales y niños con síndrome de Down.<sup>(27)</sup>

Se mantiene como consenso la recomendación de realizar la nueva determinación de TSH entre la 2.ª a 4.ª semana posterior al tamizaje en estos grupos de riesgo.<sup>(26,27)</sup>

## 2. Confirmación diagnóstica

Se determina por TSH y T<sub>4</sub> total (T<sub>4t</sub>) en suero, obtenido por punción capilar del talón, con niveles de corte establecidos para su diagnóstico: TSH >10mUI/L (con punto máximo de corte >96 mUI/L) y T<sub>4t</sub> < 99 nmol/L.

La información debe obtenerse máxime 48 h de haber realizado el tamizaje y contactar con urgencia (24 h) al RN identificado, el cual será remitido con inmediatez al centro de control y seguimiento (CCS) (pauta de 24-48 h).

## 3. Tratamiento precoz

Un RN con TSH elevada y T<sub>4</sub> baja es un HC primario hasta que no se demuestre lo contrario.<sup>(1)</sup> El daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el del tratamiento. La decisión terapéutica no debe esperar, debe iniciarse antes de finalizar el primer mes de vida o en los primeros 15 días de edad de forma ideal.<sup>(1,27)</sup>

El comienzo del tratamiento debe ser inmediato en los casos con TSH inicial muy elevada ( $\geq 50$  mUI/L), demora en identificación (que acuden con edad límite, próxima a los 30 días), manifestaciones clínicas muy evidentes (con valores de TSH >10 mUI/L y <50 mUI/L). Si el resultado del confirmatorio es normal, se suspende el tratamiento. El fármaco de elección utilizado es la levotiroxina sódica sintética, administrada por vía oral, diariamente, 30-40 min antes de las tomas para garantizar su absorción. Estas dosis de inicio de tratamiento han ido variando, desde el comienzo del programa (6-8 mcg/kg/día) con tendencia a ser elevadas. En la actualidad se recomiendan entre 12-15 mcg/kg/día<sup>(28)</sup> con el objetivo de normalizar rápidamente los niveles de TSH <6 mU/L y T<sub>4</sub> (100-150 nmol/L) en suero para análisis SUMA, estableciendo controles hormonales con un manejo adecuado según las peculiaridades de cada etapa de la infancia.

## 4. Registro y evaluación clínica de los casos confirmados

El protocolo de actuación ante un niño con diagnóstico confirmado de HC es comunicar a la familia y realizar el registro de historia clínica, que abarque los

datos generales del paciente (de identificación personal, social y relacionada con el período de hospitalización). Se realiza anamnesis familiar del embarazo, característica del nacimiento y otros elementos perinatales.

Teniendo en consideración que la mayoría de los RN hipotiroideos son indistinguibles del resto y solo el 5 % puede manifestar la enfermedad, se les realiza un examen físico exhaustivo para identificar síntomas y signos clínicos, reconociendo dentro de los más frecuentes e importantes el predominio del sexo femenino, gestación >40 semanas, peso >3500 g, ictericia prolongada, hernia umbilical, problemas de succión, hipotonía muscular, constipación, macroglosia, inactividad, livedo reticularis, fontanela posterior >0,5 mm<sup>2</sup>, así como la facies típica.<sup>(1,26,27)</sup>

#### 5. Estudios complementarios

Tiroglobulina: Análisis inmunoradiométrico (IRMA) en suero, con valores de referencia VR 1,4-44 ng/mL,<sup>(29)</sup> que informa la presencia de tejido tiroideo.

AbTg: Radioinmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de autoanticuerpos antitiroglobulina Anti-hTPO I-125 RIA KIT con sensibilidad funcional de 30 UI/mL y valores de referencia <100 UI/mL. La presencia de anticuerpos tiroideos en la madre y en el niño apoya el diagnóstico de bloqueo transitorio autoinmune del tiroides.<sup>(29)</sup>

AbTPO: Radioinmunoanálisis para la determinación cuantitativa *in vitro* de autoanticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Anti-hTPO I-125 RIA KIT) con sensibilidad funcional de 10 UI/mL y valores de referencia <25 UI/mL.<sup>(29)</sup>

Yoduria: Indica exposición a exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.<sup>(1)</sup> Se considera elevada si es superior a 200 µg/L.

Ecografía tiroidea: En el neonato requiere una alta especialización, muy útil en el diagnóstico etiológico. Verifica la presencia de tejido tiroideo *in situ* y ayuda a diferenciar las disgenesias tiroideas (agenesia, hemiagenesia, hipoplasia y ectopias) de las dishormonogénesis que se presenta con tiroides de localización normal. En nuestro programa esta se realiza en el momento de la reevaluación diagnóstica, a partir de los 3 años de edad.<sup>(1)</sup>

Gammagrafía tiroidea (radiotrazador<sup>123</sup>Iodo o <sup>99</sup>Tecnecio): Se localiza y define el tamaño de la glándula tiroidea y establece, según sus patrones, el diagnóstico definitivo del hipotiroidismo. De igual manera se indica en la reevaluación diagnóstica.<sup>(1)</sup>

Estudio radiográfico de la rodilla: Evalúa la maduración ósea. Es útil en la confirmación del HC, con el interés de evaluar la presencia de las epífisis distales del fémur y proximales de la tibia, calcular su superficie en mm<sup>2</sup> con el fin de detectar hipotiroidismo fetal y su antigüedad.<sup>(30)</sup>

En el protocolo actual, se realizan evaluaciones complementarias en consultas interdisciplinarias.

Audiología: Puede asociarse a hipoacusia o sordera en algunas formas etiológicas como las dishormonogénesis (síndrome de Pendred y síndrome de Hollander), relacionado además con sordera familiar. Incluye Potenciales Evocados Auditivos (PEA).

Cardiología: Por la elevada asociación a cardiopatías congénitas se incluye examen físico especializado y ecocardiografía.

Neurooftalmología: Establece el diagnóstico diferencial con enfermedades que produzcan retraso del neurodesarrollo<sup>(27)</sup> y su asociación con anomalías congénitas oftalmológicas.

## 6. Evaluación del desarrollo neurocognitivo

Es esencial para hablar de la eficacia del programa. El cociente intelectual (CI) en los pacientes con HC tratados precoz y adecuadamente es normal, aunque en algunos casos se ha detectado disfunción cerebral mínima, con problemas conductuales, trastornos en la comprensión del lenguaje, en la motricidad fina, y discriminación perceptomotora, con poca relevancia para llevar una vida normal.<sup>(27)</sup>

La habilidad visoespacial es determinada prenatalmente y parece sensible a las HT. Utiliza como índice la madurez esquelética en el momento del diagnóstico, y en niños con retraso de la edad ósea <36 semanas es asociada, en su gran mayoría, a aquellos que presentaron *atireosis* como etiología del HC.<sup>(30)</sup> La

detección de estos defectos puede ser importante para ayudarles a superar problemas en la etapa escolar, dada la capacidad compensatoria desarrollada durante el crecimiento.<sup>(1,31)</sup>

Aunque no se ha llegado a un consenso a nivel internacional, el protocolo cubano utiliza una batería de pruebas neuropsicológicas que se describen a continuación:

1. Entrevista sociopsicológica que se realiza a los familiares en el primer encuentro y se utiliza el modelo de García (2013),<sup>(32)</sup> que provee una lógica predeterminada y que propicia la inclusión de todos aquellos elementos necesarios para realizar la valoración psicológica, hipótesis diagnóstica y expectativas para la intervención. Su contenido permite recoger toda la información significativa en relación con la contextualización socioeconómica, focalización de los problemas por parte de los adultos, expectativas de los padres, maestros o tutores, potencialidades biológicas y psicofisiológicas, actitudes y acontecimientos potencialmente psicopatógenos, dinámica familiar, desarrollo psicológico, formación de hábitos, validismo y escolarización.<sup>(32,33)</sup>
  
2. Escalas evaluativas del coeficiente de desarrollo infantil o coeficiente intelectual (CI)
  - Escala de desarrollo Brunet Lezine. Se utiliza para conocer el desarrollo psicomotor del niño en la primera infancia (0–36 meses). La prueba evalúa el control de la postura, la coordinación oculomotora, el lenguaje, la sociabilidad y el estado del desarrollo global. Estos resultados se interpretan en dos categorías: por debajo de la edad de desarrollo <100 puntos, y acorde a la edad de desarrollo  $\geq$ 100 puntos.<sup>(34)</sup>

- Test de Bender. Se utiliza para conocer el desarrollo psicomotor del niño en edad preescolar (factor espacial del acto motor) (3–4 años). Los resultados no acordes a la edad son identificados como alterados y los que estén acorde a la edad son identificados en desarrollo.<sup>(34)</sup>
- WIPPSI. Escala de inteligencia de Wechsler. WIPPSI-III para niños de 2 años y 6 meses -7 años y 3 meses. Ofrecen un CI verbal, CI manipulativo y un CI total.<sup>(35)</sup>
- WISC-R IV. Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-R). Forma abreviada del WISC-R (Brooker y Cyt, 1986) que permite obtener el CI general del niño, a través de la aplicación de dos subtests. Se aplica a niños a partir de 6-16 años de edad, consta de índices de comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Por la escala ejecutiva se presenta el subtest de diseño de cubos y por la escala verbal, el subtest de vocabulario. La clasificación de las puntuaciones se realiza según los criterios de Flanagan y Kaufman (2009): las puntuaciones < 85 puntos (alteración intelectual) y las puntuaciones ≥ 85 puntos (sin alteración intelectual), 85-114: normal/ 115-130: superior/ 131-145: dotado.<sup>(35)</sup>

### 3. Software neurocognitivo SESH

Batería computarizada diseñada para identificar y evaluar procesos cognitivos potencialmente deficitarios del niño con HC en edad escolar. Este instrumento diagnóstico evalúa dominios cognitivos como: 1) Dominio ejecutivo Stroop y Wisconsin; 2) Dominio velocidad de procesamiento de la información, tiempo de reacción simple; 3) Dominio atención: atención sostenida simple y compleja y 4) Dominio memoria Span o amplitud de memoria visual. (SESH) para organizar el perfil cognitivo de los niños escolares por ser un instrumento que puede identificar

las alteraciones cognitivas causadas por desórdenes en el neurodesarrollo. Los valores en el percentil 50 son considerados como valores en desarrollo y por debajo del percentil 50 se consideran alteraciones cognitivas.<sup>(34,36)</sup>

#### 6. Escala de capacidad intelectual (ECI)

Prueba diseñada para la evaluación de la inteligencia fluida en niños cubanos de edades comprendidas entre los 7 y 11 años. Está constituida por 36 problemas con un diseño similar al test de matrices progresivas coloreadas de Raven. Cada uno de ellos consiste en una figura incompleta que el niño debe completar, seleccionando una de seis alternativas posibles. Por cada respuesta correcta se otorga un punto y se recoge una puntuación total en la ejecución de la prueba (36 puntos).<sup>(35)</sup>

#### 7. Reevaluación diagnóstica y clasificación definitiva

Este proceder se realiza para definir exhaustivamente la causa. El diagnóstico definitivo se realiza en muchos casos a los 3 años de edad cronológica, luego de retirar la terapéutica hormonal sustitutiva durante 4 semanas para reevaluar su patrón funcional y anatómico. Podrá establecerse la clasificación del HC en permanente o transitorio y, conocer la causa. Para su confirmación final se realizarán las pruebas y estudios pertinentes como la TSH, T<sub>4t</sub> o T<sub>4</sub> libre (T<sub>4</sub> L), tiroglobulina, autoanticuerpos tiroideos, ecografía y gammagrafía tiroidea, además de radiografía de edad ósea. En las dishormonogénesis corresponde hacer las pruebas idóneas para determinar el tipo de defecto congénito de la biosíntesis y establecer el consejo genético a los padres, además de orientar al paciente en vista a su futuro reproductivo.

#### 8. Seguimiento

##### Objetivos y controles

El principal objetivo es garantizar un adecuado desarrollo psicomotor del niño con HC, así como su crecimiento y desarrollo físico. Se realizan con

periodicidad, mediante controles clínicos, hormonales, del desarrollo neurocognitivo y de la maduración ósea.

Las determinaciones de niveles plasmáticos de T4 total y de TSH se realizan a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y luego a las 4 semanas. Durante el primer año de vida y conociendo las alteraciones del umbral de retroalimentación hipofisaria tiroidea a esta edad;<sup>(1)</sup> la frecuencia inicial cada 4 semanas permanece con la tendencia actual a mantener niveles normales altos de T4t, en la mitad superior del rango (150 ng/mL) en el lactante. En los primeros 3 años de vida, cuando el desarrollo cerebral es crítico resulta importante la vigilancia sobre la hiperdosificación por largos períodos, dada la posible aparición de craneosinostosis y afectación de la maduración cerebral.<sup>(26)</sup> Se recomiendan dosis más reducidas con posterioridad, que mantengan la TSH normal (TSH < 6 mU/L) y eviten las consecuencias de la infradosificación que conlleva a la hipofunción subclínica, con posible influencia negativa en la capacidad de atención, memoria y aritmética en edades superiores.<sup>(28)</sup>

El seguimiento permanece por cuatrimestres durante la infancia, la adolescencia y la etapa de adulto joven (20 años 11 meses y 29 días) para los pacientes con HC permanente y semestral hasta finalizar la edad pediátrica (18 años 11 meses y 29 días) en los pacientes con HC transitorio.

La peculiaridad del seguimiento en cuanto al término de la edad es atribuible a lo establecido por el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) y el de Enfermedades Crónicas no Trasmisibles (PECNT) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) de Cuba.

## Conclusiones

La implementación del programa cubano de tamizaje neonatal de HC es considerado el método más efectivo para prevenir el desarrollo de secuelas graves, tanto neurológicas, como sistémicas dependientes de esta enfermedad. El inicio precoz del tratamiento, las dosis iniciales recomendadas y los

controles protocolizados son decisivos para brindar un excelente pronóstico. El esfuerzo por desarrollar investigaciones en esta línea es válido para garantizar, junto con el apoyo del sistema nacional de salud, la sostenibilidad y la soberanía tecnológica de los programas de tamizaje neonatal.

## Referencias bibliográficas

1. Güell R. Hipotiroidismo en: Enfermedades del Tiroides en el niño y el adolescente. Mallorca, España: Permanyer Publications; 1998. p. 66-71.
2. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303. DOI: [10.1542/peds.2006-0915](https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915)
3. Casado E, Bueno G, Reverte F. Hipotiroidismo congénito. Tratado de Endocrinología Pediátrica. España: Díaz de Santos; 2017. p. 535-51. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=102967971>
4. Castilla MF. Congenital hypothyroidism. *Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(2):140-8. DOI: [10.1016/j.bmhmx.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.05.001)
5. Anuario Estadístico de Salud de Cuba 2019. 48 ed. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: MINSAP; 2019 [acceso 15/09/2023]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2020/05/13/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019/>
6. Kayode A, Babatunde O, Adetunji E. Screening for congenital hypothyroidism: A review of current practices and recommendations for developing countries. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*. 2015 [acceso 15/09/2023];4(2):204-12. Disponible en: <https://n9.cl/es>

7. Rosenthal NA, Bezar E, Mann S, Bachrach LK, Banerjee S, Geffner ME, et al. Primary care provider management of congenital Hypothyroidism identified through newborn screening. *Ann Thyroid Res*; 2017 [acceso 15/09/2023];3(1):95-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868522/>
8. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (t4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism. *Union Med Can*. 1973 [acceso 15/09/2023];102(10):2062-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4799831/>
9. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Pediatric Endocrinology. Revised Guidelines for neonatal screening programs for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 1999;52(1):49-52. DOI: [10.1159/000023433](https://doi.org/10.1159/000023433)
10. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):363-84. DOI: [10.1210/jc.2013-1891](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891)
11. Borrajo GJ: newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):466-81. DOI: [10.1007/s10545-007-0669-9](https://doi.org/10.1007/s10545-007-0669-9)
12. Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(11):575-78. DOI: [10.1111/j.1440-1754.2005.00725.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00725.x)
13. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito (HC). Guía de Práctica Clínica (GPC). 1ª Edición. Quito: Programa Nacional de Genética, Dirección Nacional de Normatización; 2014. [acceso 15/09/2023]. Disponible en: <http://salud.msp.gob.ec>
14. Rivera A, Huerta H, Centeno Y, Flores R, Zurita JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología.

Primera parte. Rev Mex Pediatr. 2017 [acceso 15/09/2023];84(5):204-09. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76148>

15. Rivera A, Huerta H, Centeno Y, Zurita JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Rev Me Pediatr. 2018 [acceso 15/09/2023];85(1):34-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>

16. Rodríguez K, Rodríguez J, Reyes J, Romero L, Romero G, Ramos MR, *et al.* Hipotiroidismo congénito: factores de transcripción y calidad de vida. Rev Med Trujillo. 2018 [acceso 15/09/2023];13(1):52-60. Disponible en: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/article/view/1756>

17. Löf C, Patyra K, Kuulasmaa T, Vangipurapu J, Undeutsch H, Jaeschke H, *et al.* Detection of novel gene variants associated with congenital hypothyroidism in a Finnish patient cohort. Thyroid. 2016;26(9):1215-24. DOI: [10.1089/thy.2016.0016](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0016)

18. Rodríguez A, Chueca M, Alija A, Ares S, Moreno JC, Rodríguez MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnóstico por cribado neonatal. An Pediatr (Barc). 2019;90(4):250-8. DOI: [10.1016/j.anpedi.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.002)

19. Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, *et al.* High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. Eur J Endocrinol. 2007;56(5):511-9. DOI: [10.1530/EJE-07-0037](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0037)

20. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, *et al.* European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):363-84. DOI: [10.1210/jc.2013-1891](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1891)

21. Kim MR, Park HW, Chung S. A baby with congenital hypothyroidism born to a hypothyroid mother who expressed undiagnosed thyroid stimulation blocking antibody. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21(3):161-3. DOI: [10.6065/apem.2016.21.3.161](https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.3.161)

22. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Baverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*. 2012;16(4):760-2. DOI: [10.1016/j.jpeds.2012.05.057](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.057)
23. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young W, Birbeck G, Todem D, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. *J Pediatr*. 2013;162(1):177-82. DOI: [10.1016/j.jpeds.2012.06.050](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.050)
24. Dussault J. Congenital hypothyroidisms: New insight regarding etiology. En: Bercu B, Schulman D, eds. *Advances in Perinatal Thyroidology*. New York: Plenum Press; 1991. p. 203-8.
25. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101):1550-62. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
26. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(1):15-21. DOI: [10.6065/apem.2019.24.1.15](https://doi.org/10.6065/apem.2019.24.1.15)
27. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2019 [acceso 15/09/2023];90(4):250-8. Disponible en <https://www.analesdepediatria.org/es-diagnostico-seguimiento-pacientes-con-hipotiroidismo-articulo-S1695403318305253>
28. Huidobro Fernández B. Optimización de la dosis de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo congénito durante los primeros siete años de vida. Directoras M Dolores Rodríguez- Arnao y Amparo Rodríguez Sánchez. [Tesis doctoral] [Madrid]: Universidad Complutense; 2015. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14352/21892>
29. Centro de Isótopos: radioinmunoanálisis (RIA) producido y comercializado por el CENTIS. San José de las Lajas 2019 [acceso

- 15/09/2023]. Disponible en:  
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1091398>
30. Rovet J, Ehrlich RM, Sorbara D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr.* 1987;110(5):700-4. DOI: [10.1016/s0022-3476\(87\)80005-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80005-7)
31. García, J. La introducción de la escala de inteligencia de Stanford-Binet en el Paraguay. *Rev. Avances en Psicología.* 2016 [acceso 15/09/2023];2(1):65-83. Disponible en:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=575944032>
32. Ramírez Y, Díaz M, Ramos F, Manga D. Validez y confiabilidad de la Batería Luria Inicial para identificar alteraciones neuropsicológicas en niños cubanos. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* 2013 [acceso 15/09/2023];3(1):18–25. Disponible en: <https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/60>
33. Ramírez Y, Torres R, Amor V. Batería de Rendimiento Intelectual para niños escolares cubanos. *Rev. Chil. Neuropsicol.* 2017;12(2):20-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179354005001>
34. Rosselli M, Matute E, Ardila A. Neuropsicología del desarrollo infantil. México, D.F. El Manual Moderno. 2010;12: p. 328.
35. Olivares A, Marc C, Pérez C, Carvajal F, Rojas E, Acosta C, *et al.* Atención sostenida en niños en edad escolar con hipotiroidismo congénito. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2004;15(2). Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1561-29532004000200002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532004000200002)
36. Pardo C ML, Musso M, Keselman A, Gruñeiro L, Bergadá I, Chiesa A. Perfiles cognitivos en pacientes con hipotiroidismo congénito detectado y tratado en forma temprana. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(1):12-7. DOI: [10.5546/aap.2017.12](https://doi.org/10.5546/aap.2017.12)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Cecilia Pérez Gesen.

*Análisis formal:* Cecilia Pérez Gesen, Francisco Carvajal Martínez, Amarilys Frómeta Suárez.

*Metodología:* Cecilia Pérez Gesen, Francisco Carvajal Martínez.

*Validación:* Ana Olivares Torres.

*Redacción – borrador original:* Cecilia Pérez Gesen, Ana Olivares Torres.

*Redacción – revisión final y edición:* Francisco Carvajal Martínez, Amarilys Frómeta Suárez. Ana Luisa Arteaga Yero.