

*Rev Biomed 2000; 11:283-292.*

## ***Hipotiroidismo Congénito: historia e impacto del tamizaje.***

**Revisión**

Neivis Marrero-González<sup>1</sup>, Camilo Rodríguez-Fernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Tamizaje Neonatal. Centro de Inmunoensayo. Habana, Cuba. <sup>2</sup>Laboratorio de Medicina Nuclear. Centro Médico Nacional "Ignacio García Téllez". Mérida, Yucatán, México.

### **RESUMEN.**

El Hipotiroidismo Congénito (HC), es una enfermedad que se conoce desde el siglo 15 donde las personas que sufrían de esta condición eran llamados cretinos. Es causada por la ausencia anatómica o funcional de la glándula tiroidea, lo que ocasiona una deficiencia en la producción de hormonas tiroideas. Estas hormonas son imprescindibles para un adecuado desarrollo físico y mental desde los primeros momentos de la vida. Esta enfermedad constituye la causa más frecuente de retardo mental evitable en el niño. El HC está incluido en los programas de Tamizaje Neonatal de muchos países y estados por las siguientes razones: 1.- La enfermedad trae como consecuencia anomalías neurológicas irreversibles. 2.- La detección clínica en neonatos es prácticamente imposible, ya que sus síntomas son muy subjetivos y escasos. 3.- La enfermedad puede ser tratada eficazmente con un tratamiento simple, suplementación oral con tiroxina. 4.- La incidencia de la enfermedad es de 1:4000 recién nacidos. 5.- Los métodos de tamizaje disponibles

son simples, rápidos, confiables y económicos. 6.- La relación costo-beneficio resulta positiva para la sociedad. (*Rev Biomed 2000; 11:283-292*)

**Palabras Claves:** Tamizaje neonatal (TN), hipotiroidismo congénito, hormona estimulante del tiroides, tiroxina.

### **SUMMARY.**

#### **Congenital hypothyroidism: the history and utility of screening**

Congenital hypothyroidism (CH) is a disease that has been known since the 15<sup>th</sup> century when people suffering from this condition were called cretins. It's caused by the absence of the anatomical or functional thyroid gland which provokes a deficiency in the production of thyroid hormones. These hormones are indispensable for the correction of physical and mental development from the first moments of life. This illness is the most frequent avoidable cause of mental retard in

*Solicitud de sobretiros: Lic. Neivis Marrero-González. Laboratorio de Tamizaje Neonatal. Centro de Inmunoensayo. Calle 134 y Ave. 25, Reparto Cubanacán, Apartado Postal 6945, Playa, C. Habana, Cuba. Tel. (537) 202946 al 49 E-mail: iqtsh@cie.sld.cu*

*Recibido el 7/Dic./1998. Aceptado para publicación el 28/Marzo/2000.*

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/~biomedic/rb001147.pdf>

**Vol. 11/No. 4/Octubre-Diciembre, 2000**

*N Marrero-González, C Rodríguez-Fernández.*

children. CH is included in neonatal screening programs of many states and countries because of the following reasons: 1.- The disorder brings about irreversible neurological abnormalities. 2.- The clinical detection in neonates is impossible because its symptoms are subjective and scarce. 3.-The disorder can be effectively treated with a simple treatment, oral thyroxine supplementation. 4.- The incidence of the disorder is 1:4000 newborns. 5.- Screening methods available are simple, rapid, reliable and economical. 6.- The cost-benefit ratio becomes positive for the society. (*Rev Biomed 2000; 11:283-292*)

**Key words:** Congenital hypothyroidism, neonatal screening, thyroid stimulating hormone, thyroxine.

## INTRODUCCIÓN.

La deficiencia de hormona tiroidea ha sido reconocida hace más de dos siglos como una causa significativa de crecimiento y retardo en el desarrollo. El síndrome de hipotiroidismo congénito HC fue conocido antes del advenimiento del tamizaje masivo para esta enfermedad. Curling en 1850 describió el primer niño con manifestaciones de HC y la ausencia de la glándula tiroidea en la autopsia, mientras que Osler relacionó la deficiencia de la función tiroidea y los cambios característicos encontrados en el cretinismo esporádico (1). Bruchy y McCune (1944) relataron el desarrollo mental de niños hipotiroideos con tratamiento adecuado y este concepto fue ampliado por otros investigadores; Smith y colegas en 1957 revisaron 128 casos y a principios de los años 70 Raiti y Newns (1971) y Klein y colaboradores (1972) documentaron que el tratamiento antes de 3 meses de edad mejora el pronóstico para el desarrollo mental en los infantes con HC, ellos mostraron que ocurría un daño cerebral irreversible si el tratamiento no era iniciado antes de los 3 meses (1,2,3). Jacobsen y Brandt habían reportado que sólo un tercio de los niños recién nacidos afectados fueron diagnosticados clínicamente antes de la edad crucial

debido a la subjetividad de los signos y síntomas. Por lo cual, la escasez de los primeros signos y síntomas en infantes con HC entorpecieron el diagnóstico primario y el tratamiento en muchos casos (1,3).

El HC es la causa más frecuente de retraso mental evitable, con una frecuencia mundial de aproximadamente 1:3800 a 1:4000 recién nacidos (4-7).

A finales de los años 60 y principios de los 70 se dieron los primeros pasos para el tamizaje neonatal TN del HC, pero fue hasta 1974 que Dussault y colaboradores en el programa de Quebec adaptaron el radio inmunoensayo (RIA) de T4 para usar manchas de sangre seca sobre papel de filtro. Esto abrió el camino a los programas masivos de detección temprana de HC como un acto de medicina preventiva dentro de la salud pública mundial (8).

## Metabolismo de las hormonas tiroideas.

La biosíntesis de las hormonas tiroideas está estrechamente ligada al metabolismo del yodo y al de la tiroglobulina. Comprende varias etapas: 1) captación por la glándula de los yoduros de la sangre y de los aminoácidos, 2) incorporación del yodo a los radicales tirosina (organificación) para constituir las yodotirosinas (MIT, DIT), 3) acoplamiento de las yodotirosinas: MIT-DIT, DIT-DIT, 4) almacenamiento del coloide, 5) liberación de la T3, de la rT3 y de la T4 después de la proteólisis de la tiroglobulina.

En la regulación de la biosíntesis de las hormonas tiroideas (figura 1), el sistema hipotálamo-hipofisario juega un papel importante.

La función tiroidea está controlada por la hipofisaria tiroestimulina (TSH), que a su vez es estimulada por la hipotalámica tireoliberina (TRH). La TSH (PM 28 000, vida media 1 hora) es una glicoproteína formada por dos cadenas alfa y beta. Estimula todas las etapas de la biosíntesis tiroidea. Su producción sigue un circadiano con un máximo hacia la 1 ó las 2 horas de la mañana y un mínimo hacia las 12 horas. La TRH (PM 362, vida

*Hipotiroidismo congénito.*

media 2 minutos) es un tripéptido sintetizado por el hipotálamo que estimula la producción de la TSH por la hipófisis. Junto a estas dos etapas de estimulación, existe un sistema de retroalimentación negativo ejercido por las hormonas tiroideas sobre la producción de TSH por la hipófisis.

La carencia de yodo produce hipotiroidismo. El aporte excesivo de yodo determina un bloqueo de la biosíntesis de las hormonas tiroideas (efecto Wolff Cheikoff) causando un hipotiroidismo seguido, si el aporte se mantiene, de una desaparición de la inhibición que conduce a un hipertiroidismo.

A su paso por la circulación sanguínea, la mayor parte de las hormonas tiroideas se unen a proteínas de transporte más o menos específicas:

La globulina fijadora de tiroxina (TBG), glicoproteína de PM 61 000, sintetizada por el hígado, que tienen una afinidad 10 veces más elevada para la T4 que para la T3 (concentración sérica 0.27  $\mu\text{mol/L}$ ).

La prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA) de PM 70 000 sintetizada también por hígado (concentración sérica 4.6  $\mu\text{mol/L}$ ).

La albúmina de PM 65 000, proteína transportadora no específica (concentración sérica 640  $\mu\text{mol/L}$ ).

La fracción libre es la forma biológica activa. Las hormonas tiroideas tienen efectos múltiples. Controlan el desarrollo y aseguran la

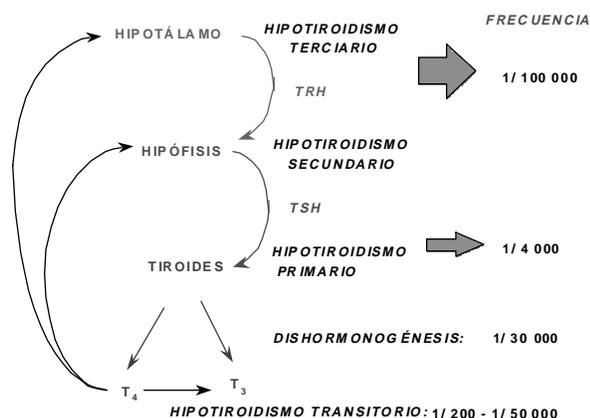
regulación de la actividad metabólica. Durante el período fetal y perinatal son esenciales para la diferenciación y la maduración de los tejidos (cerebro, huesos, etc). Además regulan la mayor parte de los grandes metabolismos (glucídico, lipídico, nitrogenado, etc). Uno de sus efectos, el más importante, es su capacidad de aumentar el consumo de oxígeno y la producción de calor (termoregulación).

El diagnóstico de la función tiroidea consiste en un control del mecanismo de regulación mediante la determinación de la TSH y las hormonas T4 y T3 considerando su proporción de fijación a proteínas.

El desarrollo de la glándula tiroidea y la síntesis de TBG ocurre en ausencia de TSH, pero las concentraciones óptimas de yodo y la síntesis eficiente de hormonas tiroideas parece ser dependiente de TSH, la cual es identificada a las 10 ó 12 semanas (9).

En el feto humano las concentraciones en suero de T4 libre y total aumentan progresivamente a las 12 semanas de edad gestacional, cuando la glándula tiroidea comienza a funcionar a término completo y los valores se igualan a los valores maternos. Esto es razonable si se asume que este incremento de la T4 en plasma es reflejo de un progresivo incremento en la T4 secretada. Las concentraciones en suero son muy bajas o no detectables aún de las 28 a las 30 semanas de gestación, que es cuando comienzan a elevarse. Sin embargo a término las concentraciones en suero de T3 libre y total son sólo la mitad de la media de los valores de concentración en adultos. En las primeras horas de vida ocurren cambios dramáticos en el metabolismo de las hormonas tiroideas: 1) abrupto incremento de la TSH; 2) concentraciones de T3 en suero igualmente abruptas; 3) conjuntamente la T4 en suero también se eleva, pero el porcentaje de incremento de la T4 es mucho menor que para la T3 (10).

La concentración de TSH en suero tiene un pico a los 30 minutos después del nacimiento, decrece rápidamente durante las primeras 24 horas



**Figura 1.-** Regulación hormonal y síntesis de hormonas tiroideas.

*N Marrero-González, C Rodríguez-Fernández.*

de vida y más lentamente en los próximos 2 ó 3 días. Las concentraciones de T4 libre y total en suero tienen un pico a las 24 ó 36 horas después del parto y entonces decrece lentamente durante las 2 ó 3 semanas de vida (9).

### **El espectro de la disfunción tiroidea neonatal.**

En el cuadro 1 se muestra el espectro del HC neonatal tal como se caracterizó vía TN, el cual varía en la prevalencia con la edad gestacional y el área geográfica (2,3).

La hipotiroxinemia transitoria es una inmadurez del sistema tiroideo caracterizado por bajas concentraciones en suero de T4 libre y total, niveles de TSH en suero en rango normal y respuesta normal de T4 y TSH a TRH. Esto ocurre mayormente en infantes pequeños prematuros y representa una inmadurez hipotalámica hipofisiaria transitoria. (11).

**Cuadro 1**  
**Causas de disfunción Tiroidea Neonatal.**

- 
- A) Enfermedades transitorias
    - 1) Hipotiroxinemia transitoria
    - 2) Hipotiroidismo primario transitorio
    - 3) Hipertirotropinemia transitoria
  - B) Enfermedades permanentes
    - 1) Disgénesis del tiroides
      - a) Agénesis
      - b) Ectopia
      - c) Hipoplasia
    - 2) Dishormonogénesis del tiroides
      - a) Defecto del post receptor o receptor de TSH
      - b) Defecto en el transporte de yodo
      - c) Defectos en el sistema peroxidasa
      - d) Defectos de tiroglobulina
      - e) Defectos de deiodonasa iodotirosina
    - 3) Hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario
      - a) Anomalías hipofisiarias hipotalámicas esporádicas
      - b) Hipotiroidismo hipotalámico (deficiencia de TRH)
      - c) Deficiencia aislada de TSH
      - d) Panipohipofisis familiar
      - e) Aplasia familiar hipofisiaria
      - f) Anomalía familiar de la silla turca
    - 4) Resistencia generalizada a hormona tiroide

En infantes prematuros los valores bajos persistieron durante la primera semana en asociación con concentraciones de T4 libre relativamente bajas, niveles normales de TSH en suero y respuesta normal de T4 y TSH a TRH. Gradualmente a las 6-8 semanas las concentraciones de T4 en suero se incrementaron a valores normales (9).

El hipotiroidismo primario transitorio usualmente es debido a drogas o hipotiroidismo inducido por anticuerpo bloqueador del receptor de TSH en el feto tardío o período neonatal.

La hipertirotropinemia transitoria es un síndrome mayormente caracterizado en Japón. Estos infantes manifiestan clínicamente eutiroidismo y tienen concentraciones normales de T4 y T3 en suero, con niveles variablemente elevados de TSH en suero; que persisten durante algunos meses o años. El mecanismo aún no ha quedado claro. La prevalencia en Japón es de 1:18 000 recién nacidos (3). Pueden aparecer hipertirotropinemias, a veces fisiológicas, si se hace la toma de la muestra en sangre periférica a las pocas horas del nacimiento; a veces como consecuencia del empleo de antisépticos yodados que provocan desorhomonogénesis, o por otras causas como presencia de anticuerpos antitiroideos (12,13).

Interesantemente un estudio en los EUA ha mostrado diferencias raciales en la incidencia. En la población negra la incidencia fue de 1:32 000 comparada con 1:5000 en la población blanca de la misma región. Existen diferencias geográficas en el número de niños detectados con hipotiroidismo transitorio o hipertirotropinemia entre Norte América (10 %) y Europa (25 %). Las variaciones del yodo en la dieta, las cuales están en el límite inferior en Europa y en el límite superior en América, podrían explicar estas discrepancias (1,14).

De las enfermedades no endémicas de función tiroidea las disgénesis tiroideas esporádicas abarcan del 85-90 % de los casos, dishormonogénesis del tiroides entre un 5-10 % e hipotiroidismo hipotalámico hipofisiario de un 3-4 %. La resistencia generalizada a hormona tiroidea

*Hipotiroidismo congénito.*

(GRTH) es una enfermedad rara, no usualmente diagnosticada en el período neonatal, cuando el nivel de T4 en suero es elevado y la concentración de TSH en suero es normal o sólo ligeramente incrementada (3).

Sólo el 5% de los infantes con HC probado son diagnosticados con base a las manifestaciones clínicas antes del reporte del laboratorio de tamizaje. En el tiempo del diagnóstico, los infantes con HC se caracterizaron por escasez de signos y síntomas. Además las manifestaciones clínicas cuando se presentan son usualmente moderadas y no progresan rápidamente. El diagnóstico en el período neonatal es confirmado por medición de las concentraciones de T4 y TSH en suero. La evaluación inicial con un examen tiroideo, ultrasonido tiroideo, medición de TBG, maduración ósea y/o cuando sea indicado la medición de anticuerpo bloqueador del receptor de TSH, pueden ser efectuadas rápidamente y no demoran el diagnóstico por más de 2 a 5 días (3).

El significado clínico de la elevación equívoca de los valores de TSH con nivel normal de T4 total y libre fue reportada en pacientes evaluados con el prueba de estimulación de la hormona relacionante de TSH (TRH y determinación de anticuerpos antitiroideos). Los pacientes fueron categorizados como eutiroides o hipotiroideos con base a la respuesta a TRH, (la respuesta estará suprimida en el hipertiroidismo e hipotiroidismo secundario de origen hipofisario, explosiva ( $> 20 \mu\text{UI/mL}$ ) en el hipotiroidismo primario y retardada en el hipotiroidismo secundario de origen hipotalámico). La combinación del nivel de TSH levemente elevado y presencia de anticuerpos antimicrosomales aparece casi exclusivamente en pacientes con falla tiroidea (15,16).

**Organización y estrategia a seguir en los programas de tamizaje de HC.**

Como se sabe, desde el punto de vista hormonal, los principales indicadores de una disfunción de la glándula tiroides son la determinación de las hormonas tiroideas y la determinación de la

hormona estimulante del tiroides (TSH).

1.- Realización del tamizaje utilizando como prueba inicial de tamizaje la determinación de T4, y utilizando la determinación de TSH en la confirmación de casos positivos al tamizaje.

2.- Realización del tamizaje utilizando como prueba inicial de tamizaje la determinación de TSH y utilizando la determinación de T4 en la confirmación.

Una tercera variante, poco extendida por lo costosa, es la realización del tamizaje determinado inicialmente T4 y TSH en todas las muestras pesquisadas (17-19).

Esta técnica representa el método ideal para tamizaje ya que se estima que de un 5-10 % de los recién nacidos con HC tienen concentraciones normales de estas hormonas en el tamizaje independientemente del método usado (1,20).

Con relación a la muestra utilizada para el tamizaje se han evaluado dos opciones, la toma de muestra de sangre del talón del recién nacido en papel de filtro entre el 5° y el 7° día del nacimiento lo cual se ha extendido en los programas de TN. La tendencia actual en el mundo es la salida temprana de las maternidades, debido a razones socioeconómicas, lo cual guía sin duda a la implementación de programas de tamizaje de HC en sangre del cordón con el objetivo de aumentar el % de cobertura de dichos programas (21,22).

Se ha evaluado la influencia de diferentes factores perinatales en los niveles de hormonas tiroideas y de TSH. Estos resultados sugieren que el valor de TSH en sangre del cordón es menos influenciado que el de las hormonas tiroideas, por lo cual es factible el uso de este marcador en el TN (23).

Sin embargo los niveles de TSH en sangre de cordón de niños normales son más altos que los niveles de TSH en sangre los primeros días de vida. Por esta razón un apropiado valor de corte es necesario para disminuir el porcentaje de error. Se recomienda por tanto ajustar los niveles de corte según la edad (24).

Resulta importante tomar en cuenta también

*N Marrero-González, C Rodríguez-Fernández.*

la influencia en los niveles de hormonas tiroideas que provocan el bajo peso al nacer y la prematuridad.

En niños prematuros se presenta elevación tardía de la TSH, o lo que se conoce como hipotálamo perezoso, y esto puede traer como resultado falsos negativos en el tamizaje. Los niños prematuros son propensos a desarrollar hipotiroidismo hipotalámico- hipofisiario como consecuencia del "síndrome de distres respiratorio" (25-27).

El nivel de corte para las concentraciones de T4 es debatible. (28, 29). En el programa de Quebec usan -2.1 DS de la media geométrica del ensayo del mismo del mismo día, el cual es equivalente a 7 µg/dL (90 nmol/L). Otros usan el percentil de la distribución como valor de corte, siendo el décimo percentil de la distribución lo más usual. Numerosos programas han reportado casos de T4 bajos lo normal y TSH elevada por lo que incrementaron su nivel de corte hasta el 20 percentil (30).

Los programas que usan como determinación primaria T4 tienen un alto porcentaje de falsos positivos, debido a la baja especificidad de este parámetro. Una de las mayores causas de esta baja especificidad es la deficiencia de TBG, por lo que la inclusión de este parámetro en el tamizaje puede ser muy importante (31).

En la mayoría de los laboratorios en este momento se usa la TSH como determinación primaria suplementado por la determinación de T4 en los casos donde los valores de TSH son elevados. Con este método los niños con deficiencia de TBG, el hipotiroidismo secundario y terciario y los casos de retraso en la elevación de TSH serían perdidos. Sin embargo en la detección de HC, al utilizar como marcador la TSH, que discrimina muy bien, hay gran distancia entre el valor del límite de referencia superior y el punto de corte, se gana en eficiencia respecto al empleo de la T4. Sólo se detectan los hipotiroidismos primarios, pero la incidencia y trascendencia clínica de los secundarios y terciarios no justifican un programa para su detección (12).

Para TSH en la reunión Internacional de TN celebrada en Boston se propusieron por diferentes autores varias clasificaciones en cuanto a los niveles de corte y la edad de toma de muestra:

5° a 7° día :normal < 8 mUI de TSH/L sangre total, dudoso de 8-10 mUI de TSH/L sangre total, elevado >10 mUI de TSH/L sangre total.

Antes de las 24 horas : elevado >25 mUI TSH/L de sangre total

Después de las 24 horas: elevado >15 mUI de TSH/L de sangre total

Cuando el recién nacido tiene más de 8 días se utilizan niveles de corte más bajos; se recomienda seguir los casos con TSH mayor de 10 mUI/L.

### **Terapia y Seguimiento de niños con HC diagnosticados por TN.**

La Asociación Americana de Tiroides y la Academia Americana de Pediatría tienen las siguientes recomendaciones para la dirección clínica y el seguimiento de los niños diagnosticados como hipotiroideos. Recién nacidos con concentraciones de T4 bajas y de TSH elevadas tienen HC mientras tanto no se pruebe lo contrario. La metodología debe incluir:

A) La consulta inmediata del niño con el pediatra endocrinólogo.

B) La historia clínica completa y el examen físico.

C) Medición en suero de las concentraciones de T4 y TSH y los títulos de anticuerpos contra la tiroides. La presencia de altos títulos de anticuerpos puede indicar la presencia de anticuerpos bloqueadores, lo cual induce hipotiroidismo transitorio.

D) Edad ósea para conocer el efecto del hipotiroidismo durante la vida fetal.

E) Exploración del tiroides con I123 ó Tc99 para establecer el diagnóstico y la permanencia del hipotiroidismo (1).

En los últimos años el diagnóstico diferencial de HC ha sido hecho por técnicas sonográficas (32, 33), medición de tiroglobulina y anticuerpos tiroideos (34,35) y la identificación de mutaciones

*Hipotiroidismo congénito.*

específicas del gen de la peroxidasa de tiroides humana (36, 37).

Los resultados de algunos estudios sugieren que la escintigrafía con  $I^{123}$  y la prueba de descarga del perclorato proporcionan una importante información diagnóstica y de etiología (38).

El propósito del seguimiento es evaluar el desarrollo somático y psicomotor de pacientes con HC, tratados tempranamente, evaluar este desarrollo con relación a las hormonas y evaluar las condiciones ambientales (39,40).

En la población con función tiroidea normal, los niveles de T4 y T3 en suero son constantes de hora a hora y día a día, exceptuando deficiencia nutricional o de desarrollo de alguna enfermedad del tiroides.

La (L-T4) es el tratamiento de elección para el HC y pueden usarse con este fin preparaciones de hormona tiroidea disecada o sintética. Antes de comenzar el tratamiento es necesario no sólo establecer la presencia de HC sino también identificar su causa. Los pacientes con hipotiroidismo transitorio pueden requerir sólo un corto tiempo de terapia con T4, cerca del 10 % necesita unos pocos meses. De esta terapia no se conocen efectos adversos en morbilidad, mortalidad o calidad de vida (41).

Pacientes hipotiroideos pueden ser considerados fisiológicamente eutiroideos cuando el tratamiento con T4 normaliza los niveles de TSH en suero.

Los niveles de hormonas tiroideas y de TSH deben ser monitoriados después de iniciado el tratamiento:

- 1) A las 2 y 4 semanas después de iniciada la terapia.
- 2) Cada dos meses durante los primeros 6 meses de vida.
- 3) Cada 4 meses entre los 6 y 36 meses de vida.
- 4) Cada 12 meses continuamente (1).

La respuesta a la terapia reemplazativa con L-T4, constituye un tema muy estudiado y debatido en el análisis de la conducta y el

desarrollo mental de estos niños diagnosticados como hipotiroideos (42).

La maduración esquelética neonatal ha sido postulada a ser un indicador de la severidad y duración del hipotiroidismo fetal. La pérdida de la maduración esquelética puede ser usada en la predicción del desarrollo psicomotor en pacientes con HC; por esta razón se incluye en la mayoría de los programas de seguimiento de estos niños (43).

El tamizaje de recién nacidos para HC ha sido altamente próspero mejorando el pronóstico del desarrollo mental en infantes afectados. En muchos programas donde hay un número significativo de infantes con HC tratados tempranamente, sin factores de riesgo perinatal se ha hecho formal el examen del IQ en el tiempo comprendido de 6-8 años de edad. La media del IQ de los tratados y la población control ha sido similar. El crecimiento físico y el desarrollo también son normales por la adecuada terapia temprana y los infantes con retardo en la maduración ósea en el tiempo del diagnóstico, normalizarán su maduración ósea de 1 a 2 años de edad.

El efecto adverso de una demora de 3 meses en el tratamiento sobre los valores de IQ fue demostrado antes de que el tamizaje fuera instituido. La posibilidad de que daños de IQ irreversibles asociados con hipotiroidismo intrauterino interfieran en las bases de la maduración ósea retardada al nacer, ha sido propuesta.

IQ de 5-10 puntos más bajos en infantes con 4 semanas de demora en el tiempo de irrupción del tratamiento sugiere que la mayoría de los infantes con daños en el IQ y retardo en la maduración ósea ocurren postnatalmente. Sin embargo es también posible que el efecto de hipotiroidismo intrauterino en la maduración cerebral pueda ser revertido, o perdido en el parto por un tratamiento postnatal temprano adecuado. Infantes con valores de T4 elevada pueden ser relativamente protegidos durante las primeras semanas de vida. El aprovechamiento de la información de los infantes identificados y tratados

*N Marrero-González, C Rodríguez-Fernández.*

con HC confirman que la hipótesis de tamizaje temprano, tratamiento adecuado de HC es importante y probablemente normalizará los valores de IQ (3,44).

Ha sido postulado que la dosis de L-T4 cuando se inicia el tratamiento puede causar estas discrepancias en el desarrollo mental y que una dosis de 15 µg/kg/día podría ser recomendada. Estudios previsores están ahora en progreso para confirmar o rechazar esta hipótesis. Pero ya que no existe correlación entre el IQ y la etiología de la enfermedad (agénesis, tiroides ectópico, bocio) y dado que no existen diferencias entre los niños con hipotiroidismo severo y moderado a la edad de iniciación de la terapia, así como de los niveles de TSH y T4 durante el tratamiento, asumimos que la pérdida del potencial intelectual fue causada por la severidad del hipotiroidismo durante la vida fetal.

En un estudio colaborativo en 1986 se encontró en 25 casos de niños sin tiroides una media de concentraciones de T4 de 38 nmol/L, la cual fue decreciendo hasta 26 nmol/L dentro de la primera semana de vida post-natal. Vulsna publicó datos irrefutables confirmando esta transferencia. Realmente en 25 niños con incapacidad absoluta para iodinar las proteínas tiroideas (síntesis de T4), los niveles de T4 en cordón estaban comprendidos en un intervalo entre 30-70 nmol/L, indicando de esta forma la transferencia de la madre al feto (1).

La función tiroidea materna de niños hipotiroideos con agénesis del tiroides fue estudiada en niños afectados y no afectados. No existieron diferencias entre los niveles de hormonas tiroideas en las madres de los dos grupos, quienes mostraron niveles que fueron comparables con el grupo control de embarazadas normales. Además no existe correlación entre los niveles maternos de hormonas tiroideas y los niveles en sus hijos hipotiroideos. Por esto las concentraciones de hormonas tiroideas maternas no afectan los niveles circulantes de hormonas tiroideas en los recién nacidos y la transferencia placentaria no es suficiente para prevenir el hipotiroidismo severo en una

subpoblación de recién nacidos hipotiroideos (1).

#### REFERENCIAS.

- 1.- Dussault JA. The impact of systematic screening for congenital hypothyroidism. *New Horizons in Neonatal Screening. Proceedings of the 9th International Neonatal Screening Symposium, and the 2nd Meeting of the International Society for Neonatal Screening.* Lille, France; 1993. p. 123-4.
- 2.- Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: Prevalence of missed cases. *Pediatr Adol Endocrinol* 1987; 34:881-90.
- 3.- Fisher DA. Screening for congenital hypothyroidism. *TEM* 1991; 2:129-33.
- 4.- Toublanc JE. World wide inquiry on incidence of congenital hypothyroidism. In: Farriaux JP, Dhondt JL, editors. *New Horizons in Neonatal Screening. Proceedings of the 9th International Neonatal Screening Symposium, and the 2nd Meeting of the International Society for Neonatal Screening.* 1993 sep 13-17; Lille, France; Lile CEDEX; 1993. p. 149-50.
- 5.- Ficher DA. Second international conference on neonatal thyroid screening: progress report. *J Pediatr* 1983; 102: 653-4.
- 6.- Tourblanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992; 38: 230-5.
- 7.- Virtanen M, Mäenpää J, Pikkarainen J, Pitkänen L, Perheentupa J. Aetiology of congenital hypothyroidism in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 67-73.
- 8.- Marrero N, González Y, Frómata A, Lechuga MF. Estabilidade de T4 (T4) em manchas de sangue seco sobre papel de filtro. Impacto na pesquisa neonatal de hipotireoidismo congênito. *News Lab* 1997; 26:50-60.
- 9) Klein AH, Fisher DA. Thyroid physiology in full-term and premature infants. In: Dekker M, editor. *Basic and Clinical Endocrinology.* New York: Marcel Dekker Inc; 1983. p. 127-35.
- 10.- Kaplan MM. Metabolism of thyroid hormones. In: Dekker M, editor. *Basic and Clinical Endocrinology.* New York: Marcel Dekker Inc; 1983. p. 11-35.

*Hipotiroidismo congénito.*

- 11.- Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1701-3.
- 12.- Alonso-Fernández JR. Cobertura de los programas de tria neonatal en España y estrategias de toma de muestra. En: Motger Catá J, editor. *Prevención de enfermedades metabólicas congénitas*. Barcelona: Ediciones el recién nacido; 1993(6).
- 13.- Naruse H, Watanabe N, Harada S, Ichihara N, Morikawa M, Mochizuki T, *et al*. Necessity of low cut off level of TSH in neonatal hypothyroid screening. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23; Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 228-31.
- 14.- Delange F, Dalhem A, Bourdaux P, Lagasse R, Glinoe D, Fisher DA, *et al*. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984; 105:462-9.
- 15.- Brown A, Hennessey MJ. Clinical significance of mildly elevated thyrotropin levels with normal thyroxine levels. *Southern Med J* 1989; 82: 681-5.
- 16.- Pineda G, Becker P, Atria A, Aguayo J. Anticuerpos antimicrosomales tiroideos en patología tiroidea: su valor como marcador antigénico. *Rev Méd Chile* 1989; 117:367-72.
- 17.- Yhong Wang. Simultaneous determination of thyrotropin (TSH) and thyroxin (T4) in blood spots on filter paper for hypothyroidism- screenig in the newborn. In: Webster D, editor. *Neonatal Screening in the nineties*. Proceeding of the 8<sup>th</sup> Internacional Neonatal Screening Symposium; 1991 nov 11-15; New South Wales, Australia: Fairmont resort, Leura Blue Mountains, NSW; 1991. p. 67-8.
- 18.- Coelho Neto JR, Shimizu MSO, Loghin-Grosso NS, Carvalho TN, Schmidt BJ. Congenital hypothyroidism: T4 screening x TSH sequential to T4 (p10) screening – A comparative study. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA:IKON/MAP; 1996. p. 263-4.
- 19.- Matsumura LK, Kunii IS, Furuzawa GK, Faria AM, Almeida MF, Vieira JGH, *et al*. Cord TSH vs heel T4 blood screening for neonatal hypothyroidism. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA:IKON/MAP; 1996. p. 273-4.
- 20.- Bluett MK, Reiter EO, Duckett GE, Root AW. Simultaneous radioimmunoassay of thyrotropin and thyroxine in human serum. *Clin Chem* 1977; 23:1644-7.
- 21.- Prieto L, Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bergadá C. Screening for congenital hypothyroidism (CH): experience in cord blood. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 271-2.
- 22.- Robaina R, Güell R, Fernández-Yero JL, Lechuga MF, Alvarez MA, Solis RL, *et al*. The Cuban national program for the detection of congenital hypothyroidism after 10 years. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 275-6.
- 23.- Fuse Y, Wakae E, Nemoto Y, Uga N, Tanaka M, Maeda M, *et al*. Influence of perinatal factors and samplig methods on TSH and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinol Japon* 1991; 38:297-302.
- 24.- Dussault JH, Grenier A, Mitchell ML. Filter paper blood values of TSH and T4 during the first 24 hours of life. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 232-3.
- 25.- Takahashi M, Kitamura T, Imamura H, Miura M, Morijiri Y. Pitfalls of neonatal screening for congenital hypothyroidism. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 261-2.
- 26.- Franklin RC, Purdie GI, O' Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids, and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61:589-92.
- 27.- Hadeed AJ, Asay LD, Klein AH, Fisher DA. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1981; 68:494-8.
- 28.- Larsson A, Ljunggren JG, Ekman K, Nilsson A, Olin P. Screening for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatric Scand* 1981; 70: 141-6.

*N Marrero-González, C Rodríguez-Fernández.*

- 29.- Larsson A, Ljunggren JG, Ekman K, Nilsson A, Olin P, Bodegard G. Screening for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica Scand* 1981; 70: 147-53.
- 30.- Dassault JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Clin Lab Med* 1993; 13: 645-52.
- 31.- Elvers LH, Loeber JG, Verkerk PH. Thyroxine-binding globulin determination as an extra parameter in congenital hypothyroidism screening. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 250-2.
- 32.- Takashima S, Noruma N, Tanaka H, Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1117-23.
- 33.- Ueda D, Mitamura R, Susuki N, Yano K, Okuno A. Sonographic imaging of the thyroid gland in congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol* 1992; 22:102-5.
- 34.- Czernichow P, Schulumberger M, Pomarede R, Fragu P. Plasma Thyroglobulin measurements help determine the type of thyroid defect in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 242-5.
- 35.- Dammacco F, Dammacco A, Cavallo T, Sansonna S, Bafundi N, Torelli C, *et al.* Serum thyroglobulin and thyroid ultrasound studies in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1985; 106:451-3.
- 36.- Abramowicz MJ, Targorvnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, *et al.* Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992; 90:1200-4.
- 37.- Grütters A, Köhler B, Wolf A, Söling A, de Vijlder L, Krude H, *et al.* Screening for mutations of the human thyroid peroxidase gene in patients with congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104 (suppl 4): 121-3.
- 38.- Meller J, Zappel H, Conrad M, Roth C, Emrich D, Becker W. Diagnostic value de <sup>123</sup>Iodine scintigraphy and perchlorate discharge prueba in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (suppl 4): 24-7.
- 39.- Baserga M, Marotta R, Giancotti L, Guandalani S, Cecere G, Russo M, *et al.* Neonatal screening in Calabria for Hypothyroidism: neuropsychomotor follow-up. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, editors. *Proceedings of the Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening*; 1996 oct 20-23 Boston, EUA: IKON/MAP; 1996. p. 285-6.
- 40.- Kooistra L, Laane C, Vulsma T, Schellekens JM, van der Meere JJ, kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124: 903-9.
- 41.- Kaplan MM. Thyroid hormone therapy. What, when, and how much. *Postgraduate Medicine* 1993; 93:249-62.
- 42.- Chiobato L, Giusti L, Tonacchera M, Ciampi M, Mammoli C, Lippi F, *et al.* Evaluation of L- thyroxine replacement therapy in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 957-64.
- 43.- Ilicki A, Larsson A, Mortensson W. Neonatal skeletal maturation in congenital hypothyroidism and its prognostic value for psychomotor development at 3 years in patients treated early. *Horm Res* 1990; 33:260-4.
- 44.- Fisher DA, Dassault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR, *et al.* Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1979; 94: 700-5.