

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

I. FINALIDAD:

Contribuir con la disminución de la discapacidad neurológica prevenible asociada a hipotiroidismo congénito en el Instituto Nacional Materno Perinatal.

II. OBJETIVO

Estandarizar los criterios técnicos para el diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento del neonato afectado por hipotiroidismo congénito en los servicios de neonatología.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de cumplimiento obligatorio en los diferentes servicios de atención neonatal del INMP

IV. PROCEDIMIENTOS A ESTANDARIZAR:

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de hipotiroidismo congénito en los recién nacidos en los servicios de neonatología y los niños que acuden para su seguimiento por consultorio externo del INMP. con código CIE 10: E03.1 y con código CPMS: 80099 Tamizaje neonatal: (Hipotiroidismo congénito, Hiperplasia suprarrenal, Fenilcetonuria, Fibrosis quística)

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. Definición

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como deficiente producción o resistencia a la acción de hormonas tiroideas; de tipo transitorio o permanente que se presenta desde el nacimiento.^{1,2,3}

5.2. Etiología

La etiología del hipotiroidismo congénito es multifactorial, el 95% de los casos es debido a hipotiroidismo primario (alteración de la glándula tiroides) y más infrecuente el de origen central.^{3,4,5,6,7}

Según la localización del defecto, el hipotiroidismo se clasifica en tres grupos:

- a) Tiroideo o primario, cuando la causa radica en la tiroides; constituye la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito, pudiendo ser permanente o transitoria:
 - Disgenesia tiroidea (Agenesia, aplasia, hipoplasia, ectopia)
 - Dishormonogénesis (defectos enzimáticos)

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Por ingesta y/o uso de medicamentos durante el embarazo (yodo radioactivo, antitiroideos, yoduros)
 - Prematuridad
 - Autoinmune (anticuerpos maternos)
 - Idiopático
- b) Hipotálamo-hipofisiario o central, hipotiroidismo secundario, o terciario si hay déficit de TRH por alteración a nivel de hipotálamo.
- c) Periférico, cuando el hipotiroidismo es producido por una resistencia de los “órganos blanco” a las hormonas tiroideas.

5.3 Fisiopatología

La producción y secreción de hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT). El eje fetal es funcional al final de primer trimestre del embarazo. Durante el primer trimestre, el desarrollo neurológico del feto dependerá de adecuadas concentraciones de T3 y T4 maternas, las que traspasan la placenta, contribuyendo a la protección del desarrollo cerebral.

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH) que estimula a los tirotrópos hipofisarios para que secreten TSH. Ésta estimula el crecimiento tiroideo, la síntesis y secreción fundamentalmente de tiroxina (T4), la que se convierte en su forma biológicamente más activa, la T3, gracias a las deiodinasas ubicadas en los tejidos periféricos. Alrededor de las 12 semanas de gestación, se inicia la síntesis fetal de la hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas circulan en la periferia unidas a proteínas, predominantemente la thyroid binding globuline (TBG), también a transtiretina y albúmina. En los tejidos periféricos, las hormonas tiroideas actúan uniéndose a receptores específicos en el DNA (TRa1, TRp1, TRp2, TRp3). El hipotiroidismo puede resultar de una alteración en cualquier de estos niveles.

5.4. Aspectos epidemiológicos

La mayoría de series reportan una incidencia que oscila entre 1:2000 a 1:4000 recién nacidos vivos³. Japón tuvo una incidencia de 1/2000⁸, mientras que Arabia Saudita 1/834.

En la actualidad, se desarrollan programas de tamizaje neonatal regulares en ESSALUD y el INMP, donde la incidencia oscila entre 1: 2406 y 1:1971 respectivamente.

5.5. Factores de riesgo asociados

Madre procedente de zona con carencia de Yodo.

Enfermedad tiroidea autoinmune materna.

Antecedente familiar de dishormonogénesis

Embarazo múltiple.

Anemia materna.

Uso de drogas antitiroideas y yodo (sustancias de contraste y agentes antisépticos iodados) durante el embarazo.

Uso materno de medicamentos que interfieren con la absorción de tiroxina, como amiodarona, salicilatos, difenilhidantoína.

Prematuridad

Consumo materno de alimentos bociógenos

Cromosomopatías.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1. Cuadro clínico

El 97% de los pacientes afectados es asintomático en el periodo neonatal. En el 3% restante puede observarse:

- a) Hipotonía.
- b) Fontanela posterior ($\lambda > 0,5$ cm).
- c) Macroglosia.
- d) Ictericia prolongada (hiperbilirrubinemia a predominio indirecto).
- e) Hernia umbilical.
- f) Piel fría, marmórea, seca y áspera.
- g) Fontanela anterior amplia.
- h) Llanto ronco.
- i) Constipación (eliminación tardía del meconio).
- j) Hipotermia.
- k) Alteraciones en la succión y deglución.
- l) Bradicardia (FC < 100 por minuto).
- m) Letargia.
- n) Hipoactividad
- o) Fascies abotagada
- p) Bocio.

6.2 Diagnóstico

6.2.1 Criterios diagnósticos

- Diagnóstico pre-sintomático, con tamizaje neonatal positivo para hipotiroidismo congénito y exámenes de laboratorio confirmatorios.
- Cuadro clínico compatible y exámenes de laboratorio confirmatorios.

6.2.2 Diagnóstico diferencial

- a. Alteraciones cromosómicas: Prader Willi.
- b. Beckwith Wiedemann.
- c. Errores innatos del metabolismo: Trastornos peroxisomales, Mucopolisacaridosis 1 y 2, Mucopolipidosis, entre otros.
- d. Sepsis neonatal.

6.3 Exámenes Auxiliares

6.3.1 Presuntivo En sangre capilar de talón

Tamizaje neonatal para HC, con determinación de TSH en sangre de talón.

Todo tamizaje positivo con TSH entre 10 a 15uUI/ml requiere una segunda muestra de control, todo resultado entre 15 a 30uUI/ml requiere evaluación médica y exámenes confirmatorios. En valores superiores a 30uUI/ml además inicia tratamiento de inmediato.

6.3.2 Confirmatorios En sangre venosa

- Determinación de TSH sobre los rangos normales.
- Determinación de T4 libre por debajo de los rangos normales.

6.3.3 Contribuyentes

- Determinación sérica de tiroglobulina. Informa la presencia de la glándula.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- Medición de anticuerpos anti-tiroideos bloqueantes del receptor para determinar etiología del hipotiroidismo, apoya el diagnóstico de bloqueo transitorio autoinmune del tiroides.
- Gammagrafía tiroidea con Yodo (I123), Tecnecio 99 (Tc99); útil para localizar tejido tiroideo ectópico y para correlacionar estructura y función de la glándula tiroides.(3)
- Ecografía tiroidea: útil para visualización de la localización y anatomía tiroidea.
- Determinación de edad ósea, selección del método según edad cronológica, mediante radiografía anteroposterior de la rodilla.
- Estudio genético de TSH- β o mutaciones inactivantes del receptor de TSH.

6.3.4 Exámenes especializados complementarios

Los pacientes con HC pueden presentar anomalías congénitas en mayor frecuencia que la población general (10% en relación a 3% en la población general), en especial alteraciones cardíacas (aumenta 4 veces el riesgo); por ello se realiza evaluación cardiológica, así como evaluación neurológica a fin de valorar precozmente algún déficit neurológico. Por otro lado, en pacientes con HC se encuentra con más frecuencia que en la población general estrabismo e hipoacusia neurosensorial por lo que se requiere evaluación oftalmológica y tamizaje auditivo con emisiones otoacústicas y potenciales evocados.

6.3.5 Situaciones Especiales

Existen situaciones especiales en las que se recomienda realizar un protocolo de muestras seriadas de TSH a las 2 y 4 semanas de vida, por posible elevación tardía de TSH o por necesidad de determinar T4 y TSH.

Recién nacidos con ≤ 30 semanas de gestación ó con $\leq 1500g$.

Neonatos con síndrome de Down

Gemelares ó trillizos

Utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido (cesáreas, cirugía mayor)

Realización de técnicas radiológicas con contrastes yodados.

Insertión de catéteres de silástico, cateterismos cardíacos

Muestras postransfusionales.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas preventivas

Tamizaje neonatal

Se realizará mediante la toma de muestra de sangre del talón a todos los recién nacidos, a partir de las 48 horas de vida. En caso de requerir transfusión sanguínea el tamizaje deberá realizarse antes de ser transfundido.

En los prematuros, el tamizaje para dosar TSH, se realizará a partir de las 48 horas de vida.y retamizaje a los 15 días de tomada la primera muestra.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

6.4.2 Tratamiento

En el hipotiroidismo congénito y neonatal el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el comienzo del tratamiento. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible; es recomendable realizarlo antes de los 15 días de edad. La edad de comienzo del tratamiento debe coincidir con el día del diagnóstico y no debe retrasarse el comienzo del tratamiento para realizar pruebas complementarias de localización diagnóstica.

El fármaco de elección es la L-tiroxina sintética por vía oral, administrada 30 min antes de una toma, cada 24 h, a dosis de 10-15 µg/kg/día.

Edad	Medicamento
	Levotiroxina dosis µg/Kg/día
0 a 3 meses	10 a 15
3 a 6 meses	8 a 10
6 a 12 meses	6 a 8

6.4.3 Seguimiento

- a. Control bioquímico: TSH y T4 libre
 - Primer año: Los primeros 6 meses, un control cada mes; en el segundo semestre un control cada 2 meses.
 - A partir del segundo año de vida hasta cuatro controles, cada tres meses.
 - En caso de cambio de dosis deberá tenerse un control al mes.
- b. Seguimiento especializado:
 - Primer año: hasta 12 controles. En el primer mes se realizarán dos controles. A partir del segundo mes se realizará cada dos meses y según el caso lo requiera.
 - A partir del segundo año de vida hasta ocho controles, cada tres meses y según el caso lo requiera.
 - Se deberán incluir los controles de las especialidades en endocrinología, neurología, cardiología, genética, psicología, otorrinolaringología, oftalmología, odontología, medicina física y rehabilitación.
- c. Tratamiento:
 - Se aconseja administrar dosis de L-Tiroxina que permita, en especial durante el primer año de vida, mantener el nivel sérico de T4 en la mitad superior del rango normal y la TSH dentro del rango normal, evitando sobre dosificaciones.
 - La dosis de mantenimiento es decreciente con la edad, consiguiéndose el equilibrio terapéutico individualizando de las dosis mediante un riguroso control evolutivo y ajustándose en función de la clínica, exámenes auxiliares y maduración ósea.
 - El tratamiento no deberá ser administrado de forma simultánea con medicamentos que contengan hierro, alimentos a base de soya, calcio, hidróxido de aluminio,

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

omeprazol, fibra, sucralfato o resinas, porque disminuyen su absorción.³

d. Re-evaluación diagnóstica, se realizará a los tres años de vida en los pacientes que:

- No se realizaron gammagrafía como parte de la evaluación inicial.

- En los que tuvieron anticuerpos antitiroideos positivos.

Para realizar la reevaluación se suspenderán de L-Tiroxina durante 4 semanas, se solicitará la determinación en suero de TSH y T libre o T4 y la realización de gammagrafía y ecografía tiroideas.

Se dará de alta luego de la reevaluación diagnóstica si se comprueba que el paciente presenta tiroides funcionante, niveles hormonales dentro de valores normales para la edad.

Si los resultados de la reevaluación son anormales, el tratamiento deberá ser para toda la vida.

6.4.4 Criterios de alta

En casos de hipotiroidismo congénito transitorio, con gammagrafía tiroidea normocaptadora y niveles de TSH y T4 libre normal sin requerir medicación.

6.4.5 Pronóstico

El hipotiroidismo congénito no tratado desde la etapa neonatal, produce retardo mental irreversible.

El pronóstico dependerá por lo tanto de dos situaciones: la oportunidad del diagnóstico y la edad de inicio del tratamiento.

6.5 COMPLICACIONES

- Retardo mental
- Retardo del crecimiento
- Retardo del desarrollo
- Obesidad

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

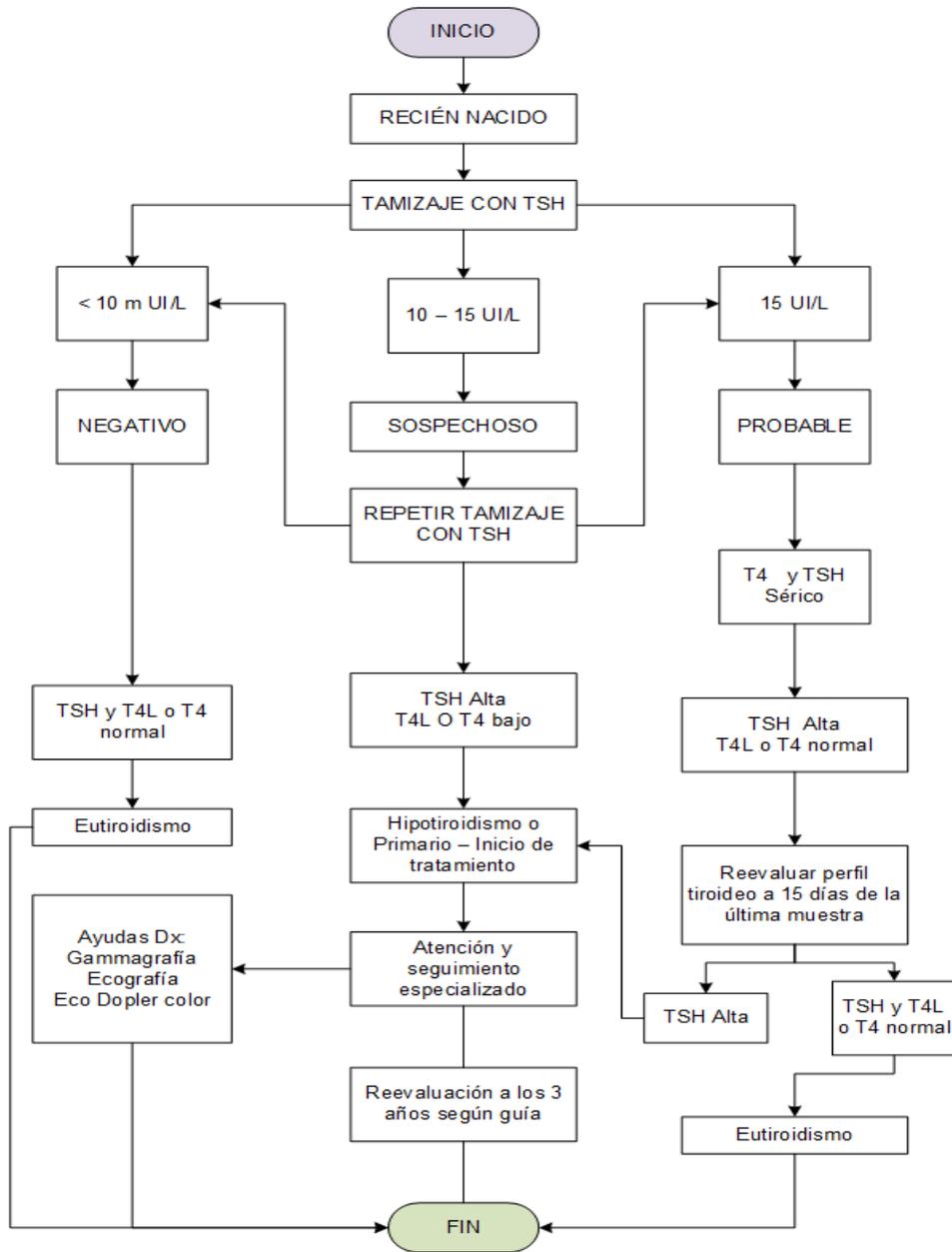
Todos los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito ingresarán al programa de seguimiento del niño de alto riesgo en el INMP y recibirán una atención interdisciplinaria con todas las especialidades requeridas para el seguimiento hasta los 05 años de edad.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

VII. ANEXO

Anexo 1: Flujoograma

FLUJOGRAMA DE PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO



** Este tipo de tamizaje no detecta neonatos con deficiencia congénita de TBG o deficiencia hipotálama hipofisiaria

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Norma técnica en salud N° 154 MINSAs/2019/DGIESP: "Norma Técnica de salud para el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística, hipoacusia congénita y catarata congénita. Aprobado por Resolución ministerial N° 558-2019. MINSAs.
2. Directiva N° 007-2021-DG-INMP/MINSAs para el Tamizaje Neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria, fibrosis quística, hipoacusia congénita y catarata congénita. Aprobado por Resolución Directoral N° 212-2021 DG-INMP/MINSAs.
3. Prevención, Detección y Diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en el primer nivel de atención. Guía de Práctica Clínica México DF: ISSSTE; 2015. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPChtml>
4. Comité de cribado masivo, Sociedad japonesa de endocrinología pediátrica, Sociedad japonesa de cribado masivo, Keisuke Nagasaki, Kanshi Minamitani, Makoto Anzo, Masanori Adachi, Tomohiro Ishii, Kazumichi Onigata, Satoshi Kusuda, Shohei Harada, Reiko Horikawa, Masanori Minagawa, Yuji Mizuno Yamakami, Masaru Fukushi, Toshihiro Tajima Clin Pediatr Endocrinol. 2015 Jul; 24 (3): 107-133. Publicado en línea el 18 de julio de 2015. doi: 10.1297 / cpe.24.107 PMID: PMC4639532
5. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. Directrices de consenso de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica sobre detección, diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo congénito. *J Clin Endocrinol Metab* . 2014; 99 (2): 363-384. doi: 10.1210 / jc.2013-1891
6. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Hipotiroidismo congénito: actualización de las directrices de consenso para 2020-2021: una iniciativa de la red de referencia europea ENDO respaldada por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Europea de Endocrinología. *Tiroides* . 2021; 31 (3): 387-419. doi: 10.1089 / th.2020.0333
7. Grob F, Martínez A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (5): 482-491. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062012000500011>.
8. Minamitani, K. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Japan. *Int. J. Neonatal Screen*. 2021, 7, 34. <https://doi.org/10.3390/ijns7030034>
9. Abbas M, Tayrab E, Elmakki A, et al. (March 02, 2020) Primary Thyroid Stimulating Hormone Screening for Congenital Hypothyroidism in King Abdullah Hospital, Bisha, Saudi Arabia. *Cureus* 12(3): e7166. DOI 10.7759/cureus.7166
10. Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, et al. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. *Rev Mex Pediatr*. 2018; 85 (1): 34-40.
11. McNally RJQ, Jones JH, Shaikh MG, Donaldson MDC, Blakey K, Cheetham TD. Hipotiroidismo congénito: la agrupación espacio-temporal de la disgenesia

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- tiroidea indica un papel de los factores ambientales en la etiología de la enfermedad. *Tiroides* . 2021; 31 (6): 876-883. doi: 10.1089 / th.2020.0005
12. McMahon R, DeMartino L, Sowizral M, et al. El impacto de los cambios estacionales en la tiroxina y la hormona estimulante de la tiroides en los recién nacidos. *Int J Neonatal Screen* . 2021; 7 (1): 8. Publicado el 3 de febrero de 2021 doi: 10.3390 / ijns7010008
 13. Liu C, Wang K, Guo J y col. Pequeño para la edad gestacional es un factor de riesgo de disfunción tiroidea en recién nacidos prematuros. *BMC Pediatr* . 2020; 20 (1): 179. Publicado el 23 de abril de 2020. doi: 10.1186 / s12887-020-02089-7
 14. Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, Granata OM, Gucciardino E, Corsello G. Detección neonatal de hipotiroidismo congénito en un centro italiano: un estudio retrospectivo de la vida real de 5 años. *Ital J Pediatr* . 2021; 47 (1): 108. Publicado el 5 de mayo de 2021. Doi: 10.1186 / s13052-021-01053-0
 15. Holder P, Cheetham T, Cocca A, Chinnery H, Chudleigh J. Procesamiento de los resultados positivos del cribado neonatal para el hipotiroidismo congénito: una exploración cualitativa de la práctica actual en Inglaterra. *Int J Neonatal Screen* . 2021; 7 (4): 64. Publicado el 13 de octubre de 2021. Doi: 10.3390 / ijns7040064
 16. Chun S, Lee YS, Yu J. Estudio de imágenes de tiroides en niños con sospecha de disgenesia tiroidea. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2021; 26 (1): 53-59. doi: 10.6065 / apem.2040120.060
 17. Chung HR. Detección y tratamiento de la disfunción tiroidea en recién nacidos prematuros. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2019; 24 (1): 15-21. doi: 10.6065 / apem.2019.24.1.15
 18. Braga H, Duarte JL, da Cruz Fernandes L, et al. Hipotiroidismo congénito como factor de riesgo para la audición y conocimiento de los padres sobre su impacto en la audición. *J Otol* . 2021; 16 (2): 71-79. doi: 10.1016 / j.joto.2020.09.003
 19. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao M. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr* . 2019 Apr;90(4):250.e1-250.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.002.
 20. McCormick Q, Pitts L, Hughes Z. Seguimiento de bebés con hipotiroidismo congénito y tiroxina total baja / hormona estimulante de la tiroides en la evaluación del recién nacido. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2019; 24 (4): 237-242. doi: 10.6065 / apem.2019.24.4.237