



Sumario

Marzo 2022, VOLUMEN 13 (1)

II CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA TIROIDEA EN LA INFANCIA

Editorial

- Los nuevos avances en medicina nos permiten mejorar el diagnóstico y el tratamiento de nuestros pacientes. ¿Qué ha cambiado en los últimos años en el conocimiento del tiroides en pediatría?..... 4
The latest advances in medicine allow us to improve the diagnosis and treatment of our patients. What has changed in recent years in our knowledge of the thyroid gland in paediatrics?

Conferencia

- Nuevos paradigmas en el tratamiento del hipotiroidismo..... 5
New paradigms in the treatment of hypothyroidism

Hipotiroidismo Congénito

- Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito..... 7
Review of the guidelines on congenital hypothyroidism. Latest developments in the management of congenital hypothyroidism
- Evolución psicológica y calidad de vida en el hipotiroidismo congénito..... 13
Psychological evolution and quality of life in congenital hypothyroidism

Controversias en Cribado Neonatal

- 20 años de experiencia clínica con un programa de cribado neonatal con T₄ y TSH 21
20 years of clinical experience with a neonatal screening programme with T₄ and TSH
- Retos del laboratorio de cribado neonatal en la detección del hipotiroidismo congénito central..... 29
Challenges of the newborn screening laboratory in the detection of central congenital hypothyroidism

Hipotiroidismo de la Prematuridad

- Thyroid function in 509 premature newborns below 31 weeks of gestational age: evaluation of a screening protocol 35
Función tiroidea en 509 recién nacidos prematuros con una edad gestacional de menos de 31 semanas: evaluación de un protocolo de cribado
- Propuesta de programa de detección precoz de alteraciones de la función tiroidea en niños prematuros durante el período neonatal..... 39
Proposal for a programme for the early detection of thyroid function disorders in premature infants during the neonatal period

Experiencia Clínica

- Bocio intraútero en una madre con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow: ¿hipo/hipertiroidismo fetal? 45
Intrauterine goitre in a mother with Graves-Basedow disease: foetal hypo/hyperthyroidism?
- Diagnóstico y tratamiento intraútero de un bocio fetal 47
Intrauterine diagnosis and treatment of foetal goitre
- Hipotiroidismo por resistencia hormonal por deficiencia del receptor de tipo alfa 50
Hypothyroidism due to hormone resistance caused by alpha receptor deficiency

Novedades Clínicas

- Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica 52
Management of the thyroid nodule in the paediatric age
- Disruptores endocrinos y función tiroidea 58
Endocrine disruptors and thyroid function

Programa

- II Curso de actualización en patología tiroidea en la infancia 67



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Itxaso Rica Echevarría

Secretaría general

Marta Ferrer Lozano

Tesorería

Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Roque Cardona Hernández

José M^a Gómez-Vida

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7^a Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

NOTA: Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijóo

Directores asociados

Laura Audí Parera

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

José M^a Gómez-Vida

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

COMITÉ CIENTÍFICO - GRUPO DE TRABAJO DE TIROIDES DE LA SEEP

Susana Ares Segura. **Coordinadora**

María Alija Merillas

Adriana Campos Martorell

Jose Carlos Moreno

Paula Casano Sancho

María Chueca Guindulain

Gema Grau Bolado

Constanza Navarro Moreno

José Ignacio Perales Martínez

Amparo Rodríguez Sánchez

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.




PULSO
ediciones

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264

Paseo Club Deportivo, 1
Edificio 15-A, 1^a planta
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. (México)
Telf.: + -52 55 5980 9735

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Publicación en línea [Internet]
<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación
<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto
soporte.revista@seep.es

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 13
Número 1

EDITORIAL

- Los nuevos avances en medicina nos permiten mejorar el diagnóstico y el tratamiento de nuestros pacientes.
¿Qué ha cambiado en los últimos años en el conocimiento del tiroides en pediatría?..... 4
The latest advances in medicine allow us to improve the diagnosis and treatment of our patients. What has changed in recent years in our knowledge of the thyroid gland in paediatrics?
Susana Ares Segura

CONFERENCIA

- Nuevos paradigmas en el tratamiento del hipotiroidismo 5
New paradigms in the treatment of hypothyroidism
José Carlos Moreno

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

- Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito..... 7
Review of the guidelines on congenital hypothyroidism. Latest developments in the management of congenital hypothyroidism
Marina Mora Sitja, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez
- Evolución psicológica y calidad de vida en el hipotiroidismo congénito..... 13
Psychological evolution and quality of life in congenital hypothyroidism
Esther González Ruiz de León, Belén Huidobro Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez, Javier González Marqués

CONTROVERSIAS EN CRIBADO NEONATAL

- 20 años de experiencia clínica con un programa de cribado neonatal con T₄ y TSH 21
20 years of clinical experience with a neonatal screening programme with T₄ and TSH
Gema Grau Bolado, Amaia Vela Desojo, Itxaso Rica
- Retos del laboratorio de cribado neonatal en la detección del hipotiroidismo congénito central 29
Challenges of the newborn screening laboratory in the detection of central congenital hypothyroidism
Rosa M.ª López Galera, Abraham José Paredes Fuentes, Ana Argudo Ramírez,
José Manuel González de Aledo Castillo, Judit García-Villoria

HIPOTIROIDISMO DE LA PREMATURIDAD

- Thyroid function in 509 premature newborns below 31 weeks of gestational age: evaluation of a screening protocol 35
Función tiroidea en 509 recién nacidos prematuros con una edad gestacional de menos de 31 semanas: evaluación de un protocolo de cribado
Ariadna Campos Martorell
- Propuesta de programa de detección precoz de alteraciones de la función tiroidea en niños prematuros durante el período neonatal 39
Proposal for a programme for the early detection of thyroid function disorders in premature infants during the neonatal period
Susana Ares Segura, Paula Casano-Sancho, María Chueca Guindulain

EXPERIENCIA CLÍNICA

- Bocio intraútero en una madre con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow: ¿hipo/hipertiroidismo fetal? 45
Intrauterine goitre in a mother with Graves-Basedow disease: foetal hypo/hyperthyroidism?
María Chueca Guindulain, Cristina Pérez, Beatriz Pérez, Ana Modroño, Ana Iriarte, Carlos Andrés, Sara Berrade
- Diagnóstico y tratamiento intraútero de un bocio fetal 47
Intrauterine diagnosis and treatment of foetal goitre
Carla Pretel Echaburu, Olga Gómez, Jordi Clotet, José Carlos Moreno Navarro, Paula Casano-Sancho
- Hipotiroidismo por resistencia hormonal por deficiencia del receptor de tipo alfa 50
Hypothyroidism due to hormone resistance caused by alpha receptor deficiency
José Ignacio Perales Martínez, A. Navarro Rodríguez-Villanueva, J.I. Labarta Aizpún

NOVEDADES CLÍNICAS

- Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica 52
Management of the thyroid nodule in the paediatric age
Paula Casano Sancho
- Disruptores endocrinos y función tiroidea 58
Endocrine disruptors and thyroid function
Nicolás Olea

PROGRAMA

- II Curso de actualización en patología tiroidea en la infancia 67

Los nuevos avances en medicina nos permiten mejorar el diagnóstico y el tratamiento de nuestros pacientes. ¿Qué ha cambiado en los últimos años en el conocimiento del tiroides en pediatría?

The latest advances in medicine allow us to improve the diagnosis and treatment of our patients. What has changed in recent years in our knowledge of the thyroid gland in paediatrics?

Susana Ares Segura

Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Me gustaría empezar la presentación de este curso recordando a la profesora Gabriela Morreale, quien, junto con su marido el Dr. Francisco Escobar del Rey, a lo largo de su carrera investigadora contribuyó, con sus aportaciones, de manera decisiva al campo de la fisiopatología tiroidea. De sus investigaciones destaca la implantación de la prueba de cribado para la detección precoz del hipotiroidismo congénito mediante la medida de la tirotrópina en la sangre del talón de recién nacidos, lo que ha permitido que miles de niños con hipotiroidismo congénito hayan sido diagnosticados y tratados de forma precoz, evitándoles así las consecuencias de la enfermedad. En este curso se incluyen novedades en el diagnóstico y el manejo de esta enfermedad, que continúa siendo muy prevalente.

Son necesarios nuevos conocimientos y herramientas para mejorar los tratamientos de las enfermedades ya existentes o para prevenir o tratar enfermedades emergentes. La investigación y la publicación de los avances médicos que se producen casi a diario son fundamentales para mejorar la calidad de la información sobre la que los facultativos ba-

san sus decisiones. De este modo, la difusión de conocimientos en congresos y cursos constituye un elemento importante que, bien utilizado, contribuye a mejorar la práctica profesional. La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica organiza el II Curso de actualización en patología tiroidea en la infancia, con el fin de poder ayudar al profesional sanitario a aumentar sus conocimientos. El curso se divide en varias secciones: controversias en el cribado neonatal, especialmente en el hipotiroidismo central, evaluación de la función tiroidea en los niños prematuros, casos clínicos especiales y novedades en el manejo del nódulo tiroideo. Hemos considerado interesante incluir un bloque específico sobre las enfermedades tiroideas originadas por los disruptores endocrinos.

Quiero agradecer la colaboración de todos los miembros del grupo de trabajo de tiroides por su dedicación en la preparación de las ponencias, a la junta de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica por avalar este curso, y a la Dra. Lidia Castro y el comité editorial de la revista por haber coordinado este suplemento de manera tan excelente.

Correspondencia:

Susana Ares Segura
Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Nuevos paradigmas en el tratamiento del hipotiroidismo

New paradigms in the treatment of hypothyroidism

José Carlos Moreno

Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

La terapéutica del hipotiroidismo, desde el uso de los primeros preparados liofilizados de glándula tiroidea de animales hasta que se logró la síntesis de la tetrayodotironina o tiroxina (T_4), ha seguido el paradigma clásico de la sustitución hormonal por considerarse el hipotiroidismo una enfermedad exclusivamente por déficit. Hasta época reciente, la única aproximación terapéutica al hipotiroidismo ha sido una reposición con la hormona tiroidea más abundante en sangre (la T_4) y un ajuste de la dosis terapéutica basado también en los parámetros sanguíneos de TSH y T_4 .

Este paradigma homogéneo para el tratamiento de todos los tipos de hipotiroidismo, sin embargo, no es eficaz para un conjunto de 'enfermedades hipotiroideas', fundamentalmente los hipotiroidismos periféricos o 'celulares' ⁽¹⁾. En estas enfermedades existe una divergencia entre los parámetros sanguíneos del sistema tiroideo (tirotropina, T_4 libre) y la situación hormonal en el interior de las células periféricas, donde la tiroxina se espera que realice sus efectos.

Sin embargo, la fisiología del sistema hormonal tiroideo no sólo incluye su producción y secreción desde la glándula tiroidea. Necesariamente, han de considerarse también el transporte en el suero, su entrada a todas las células periféricas, su conversión a hormona tiroidea activa (tri-yodotironina [T_3], la única capaz de entrar en el núcleo celular), también conocida como 'metabolismo' de las hormonas tiroideas y, por último, los efectos transcripcionales de la T_3 sobre un amplio número de genes diana nucleares, que hacen que la célula sea eutiroides.

La falta de opciones terapéuticas reales en este tipo de hipotiroidismos 'celulares' (como la resistencia clásica a la hormona tiroidea por defectos del Receptor Beta de la T_3 , THRB) y, en algunas ocasiones, la poca sintomatología cuando el hipertiroidismo sérico es parcialmente compensado por el propio defecto de THRB si éste afecta universalmente a todas las células del organismo (resistencia "generalizada" a la hormona tiroidea), han lastrado la investigación de nuevos fármacos que mejoren los síntomas del hipotiroidismo a nivel celular.

El descubrimiento del síndrome de Allan-Herndon-Dudley como un defecto en el transportador de hormonas tiroideas (MCT8), con sus dramáticas consecuencias neurológicas por el intenso hipotiroidismo cerebral, ha devuelto el interés por investigar

Correspondencia:

José Carlos Moreno
Laboratorio Molecular de Tiroides. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). Hospital Universitario La Paz. Madrid

y administrar medicamentos que, al menos parcialmente, pueden sortear la puerta de entrada de la barrera hemato-encefálica o del plexo coroideo hacia las neuronas cerebrales y tienen acción tiroimética, como es el caso del ácido 3,5,3'-triyodo-tiroacético, o TRIAC. Pero los defectos de MCT8 son una enfermedad minoritaria.

Sin embargo, los llamados defectos del 'metabolismo' de las hormonas tiroideas, esto es, la activación o la inactivación de la hormona tiroidea T_4 en las células, realizada por las desyodasas de yodotirocinas D1, D2 (activadoras) y D3 (inactivadora), pueden ser bastante más frecuentes, a tenor de datos clínicos, epidemiológicos, genéticos y funcionales revelados en los últimos años, fundamentalmente provenientes de la endocrinología de adultos ⁽²⁻⁴⁾. El conocimiento reciente de los mecanismos intrínsecos que llevan a un defecto celular en la activación celular de T_4 a T_3 ⁽⁵⁾, junto con la puesta en marcha de múltiples ensayos clínicos internacionales ⁽⁶⁾ para probar la eficacia de administrar conjuntamente T_4 y T_3 (liotironina) a determinados grupos de pacientes que padecen lo que se ha denominado RETH ⁽⁷⁾ por resistencia a la hormona tiroidea exógena (levotiroxina), hacen prever la identificación de biomarcadores de estas enfermedades y la generación adaptada de medicamentos que alivien la falta de activación de T_4 a T_3 , como los que puedan reducir el estrés del retículo endoplásmico en las células, la organela donde se sitúa la enzima D2, y que disminuye demostradamente la eficacia de su función ⁽⁵⁾.

Los aspectos teóricos y las implicaciones prácticas de los hallazgos más recientes sobre el hipotiroidismo celular periférico, con ejemplos clínicos en la población hipotiroidea infantil y adolescente, serán presentados y discutidos en la conferencia en aras de una mejor comprensión de la vinculación necesaria y no excluyente entre el paradigma metabólico y el paradigma de la sustitución hormonal en el tratamiento del hipotiroidismo.

Bibliografía

1. Krude H, Kühnen P, Biebermann H. Treatment of congenital thyroid dysfunction: achievements and challenges. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 399-413.
2. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 55-71.
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670-751.
4. Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, et al. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T3 levels in thyroid-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1623-30.
5. Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, Fernandes GW, McAninch EA, Bolin AP, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest* 2019; 129: 230-4.
6. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid* 2021; 31: 156-82.
7. Lacámara N, Lecumberri B, Barquiel B, Escribano Muñoz A, González-Casado I, Alvarez-Escolá C, et al. Identification of resistance to exogenous thyroxine in humans. *Thyroid* 2020; 30: 1732-44.

Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito

Review of the guidelines on congenital hypothyroidism. Latest developments in the management of congenital hypothyroidism

Marina Mora Sitja, María Sanz Fernández, Lucía Carrascón González-Pinto, Amparo Rodríguez Sánchez¹

Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como una disfunción variable del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, presente en el nacimiento y que ocasiona un defecto en la producción de hormonas tiroideas, imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales. Su defecto, en los primeros meses de vida, originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central, a no ser que se instaure el tratamiento sustitutivo adecuado y de forma precoz ⁽¹⁾.

El Programa de Detección Precoz del Hipotiroidismo Congénito ha sido uno de los mayores avances en pediatría y ha logrado el objetivo de evitar el daño cerebral que genera la enfermedad en su evolución natural. Con el fin de optimizar los resultados, es preciso contar con centros clínicos de diagnóstico y seguimiento del HC y continuar avanzando según los conocimientos actuales ⁽²⁾.

Entre 2020 y 2021, la Red Europea de Referencia en Enfermedades Endocrinas Raras (ENDO-ERN) actualiza las guías europeas de consenso de práctica clínica para el diagnóstico y el manejo del HC ⁽³⁾.

Correspondencia:

Marina Mora Sitja
Endocrinología Pediátrica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La metodología utilizada se basa en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*), que permite a los autores, una vez realizada una extensa revisión de la bibliografía, clasificar las recomendaciones en función de su fuerza (1, fuerte; 2, débil) y de la calidad de la evidencia (+++, alta; ++0, moderada; +00, baja). Cuando la evidencia es contradictoria, realizan, asimismo, recomendaciones de buena práctica basadas en su experiencia como expertos.

La guía ENDO-ERN 2020-2021 ofrece entonces una descripción detallada y basada en la evidencia del cribado, el diagnóstico y el manejo del HC, con puntos cruciales y algunos distintivos en relación con el último consenso de 2014.

Cribado neonatal

La detección y el tratamiento precoz del HC mediante el cribado neonatal previenen el retraso irreversible del neurodesarrollo y optimizan sus resultados (1/+++).

El HC se debe, en la mayoría de los casos, a una alteración en el desarrollo de la glándula (disgenesia) o a una alteración en la síntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénia); ambas son formas de

hipotiroidismo primario, responsable del 95% de los casos de HC. El hipotiroidismo central (secundario o terciario) se produce por una deficiencia de tirotropina (TSH) y suele asociarse a otros déficits hormonales hipofisarios en el contexto de un hipopituitarismo congénito.

La incidencia del HC primario es de 1/2.000-1/3.000, mientras que la incidencia máxima notificada de HC central es de 1/16.000. Se mantiene como prioritaria la detección del HC primario desde formas leves a graves, con la medición de TSH (1/+++). Incorpora la recomendación de la detección del hipotiroidismo central mediante tiroxina (T₄) total o T₄ libre (T₄L) cuando los recursos financieros lo permitan (2/+0).

En España, la detección del hipotiroidismo central se realiza únicamente en algunas comunidades autónomas (País Vasco, Navarra y Cantabria), y el resto de las comunidades deberán valorar en el ámbito de sus competencias, y en función de su modelo organizativo, la adaptación de sus programas a la estrategia TSH + T₄, procurando que su instauración no interfiera en la detección del HC primario (4).

Recién nacidos con enfermedad grave, prematuridad o bajo peso pueden tener un resultado falso negativo en el cribado neonatal. Se mantiene en estos grupos la consideración de una estrategia posterior al cribado que incluya la recogida de una segunda muestra entre los 10 y los 14 días de edad (1/+00). En los pacientes con síndrome de Down, se recomienda medir la TSH al final del período neonatal (1/+0).

Como novedad respecto a 2014, las nuevas guías nos recuerdan que la sospecha clínica de hipotiroidismo, a pesar de una TSH normal en los programas de cribado basados en la TSH, debe motivar una evaluación adicional para el HC primario (raros casos de falsos negativos en el cribado neonatal por alteraciones en DUOX (5)). Además, en los programas de cribado basados en la TSH, se recomienda descartar el HC central en niños con sospecha de hipopituitarismo y en niños con una historia familiar de HC central (2/+00).

La obtención de muestra de sangre capilar por punción del talón del recién nacido se realiza sobre papel absorbente homologado y la TSH se analiza por inmunofluorescencia. El punto de corte por encima del cual existe sospecha de enfermedad debe revisarlo regularmente cada laboratorio, para lo que se recomienda establecer un percentil dentro del intervalo p 99-99,9 (4).

Los resultados positivos del laboratorio de cribado neonatal deben ser remitidos de forma urgente al centro clínico de diagnóstico y seguimiento de HC,

en el que se realizará, de acuerdo con las guías clínicas, la confirmación diagnóstica, la instauración del tratamiento y el seguimiento de la enfermedad.

La comunicación a la familia de un resultado positivo en el cribado constituye un eslabón esencial para garantizar una correcta comprensión del beneficio que supone el diagnóstico precoz y la correcta adherencia al tratamiento. Debe realizarla un profesional experto, complementándola con material por escrito (2/0++).

Diagnóstico de hipotiroidismo primario

Los recién nacidos con cribado positivo de HC primario se valoran urgentemente en el centro clínico de diagnóstico y seguimiento para la confirmación diagnóstica mediante determinación de la TSH y la T₄L en el suero junto con la tiroglobulina (informa de la presencia de tejido tiroideo) y anticuerpos antitiroideos en caso de sospecha de autoinmunidad materna.

Las pruebas de imagen de elección son la ecografía o la gammagrafía. Su realización no puede condicionar un retraso en la instauración del tratamiento; sin embargo, es importante intentar realizarlas en la primera valoración diagnóstica (una de las dos, o ambas), pues permiten en muchos casos establecer la causa del HC (1/++0) y, en el caso de las disgenesias, informar a la familia de la necesidad de tratamiento de por vida.

En los otros casos, el carácter permanente o transitorio del HC es indistinguible y requerirá una reevaluación diagnóstica más adelante.

La ecografía permite verificar la presencia de tejido tiroideo en el cuello; sin embargo, es menos precisa para el diagnóstico de las disgenesias tiroideas y requiere una mayor especialización para la interpretación de los resultados que la gammagrafía.

La gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc o ¹²³I localiza la glándula tiroidea y define su tamaño estableciendo el diagnóstico de agenesia, ectopia, hemiagenesia o hipoplasia, y es la prueba más precisa. Su accesibilidad, por contra, puede ser menor que la de la ecografía y su realización más allá de los siete días después del inicio del tratamiento con levotiroxina puede mostrar una falta de captación del isótopo a pesar de la presencia de tejido tiroideo. Esta limitación en su disponibilidad inmediata no existe en los centros clínicos de diagnóstico y seguimiento con circuitos interdisciplinarios bien establecidos.

En los casos en los que no se visualiza la tiroidea gammagráficamente y las cifras de tiroglobulina

son elevadas, será de utilidad la realización de una ecografía, ya que la glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes de la tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o en casos infrecuentes de dishomogenia por defecto del atrapamiento del yodo.

Para valorar la gravedad del hipotiroidismo intrauterino, podría considerarse la realización de una radiografía de rodilla (medición de la epífisis femoral distal) (2/+00), aunque la gravedad puede deducirse de las concentraciones de T₄L y TSH en el diagnóstico y actualmente está en desuso.

Los pacientes con HC pueden presentar anomalías congénitas asociadas en mayor frecuencia que la población general y, en ocasiones, formar parte del espectro clínico de un síndrome conocido. Todos los recién nacidos con HC deben ser examinados cuidadosamente en búsqueda de rasgos dismórficos y malformaciones asociadas, sobre todo, cardíacas (1/+++)⁽⁶⁾.

Tratamiento del hipotiroidismo congénito primario

La instauración inmediata del tratamiento con levotiroxina se realiza siempre que los valores de T₄L estén disminuidos y los de TSH elevados para el intervalo de referencia ajustado a la edad (1/+++).

Las guías europeas consideran iniciar, asimismo, el tratamiento sustitutivo en valores normales de T₄L y valores de TSH superiores a 20 mUI/L en el período neonatal. El punto de corte en 20 mU/L lo establecen basándose en la opinión de expertos y considerando arbitrario el umbral propuesto (2/+00), por lo que cada centro clínico de diagnóstico y seguimiento deberá establecer en estos casos su propio punto de corte de TSH en sus guías de práctica clínica, sujeto a la individualización en cada caso (TSH > 10 mU/L en los centros clínicos de diagnóstico y seguimiento de la Comunidad Autónoma de Madrid).

Existe escasa evidencia científica que permita recomendar una única forma de proceder ante una T₄L normal e hipertirotrópinemia de entre 6 y 20 mU/L en el período neonatal (o inferiores al punto de corte de TSH establecido en los centros clínicos de diagnóstico y seguimiento). Se acepta tanto el inicio inmediato del tratamiento sustitutivo como no instaurarlo y reconsiderarlo en una o dos semanas con una nueva determinación de TSH y T₄L (2/+00).

Los dos factores más determinantes en la adecuación del tratamiento y consecuentemente en el éxito de un desarrollo psicomotriz normal son la edad de inicio y la dosis de levotiroxina. Es fundamental que

el tratamiento del HC tenga un inicio precoz, tan pronto como sea posible, antes de las dos semanas de vida (1/+00). La dosis recomendada de inicio es entre 10-15 µg/kg, teniendo en cuenta el espectro de gravedad del HC, en forma de levotiroxina sintética, cada 24 horas, preferiblemente en comprimidos triturados y diluidos en pequeña cantidad de agua o leche, 30 minutos antes de la toma de alimento.

Los medicamentos genéricos no presentan la misma bioequivalencia, por lo que se evitarán (2/+00)⁽⁷⁾. Las fórmulas magistrales líquidas de levotiroxina no son estables.

Monitorización del hipotiroidismo congénito primario

Iniciado el tratamiento, realizaremos controles clínicos y analíticos (TSH y T₄L) para una correcta optimización terapéutica, con una frecuencia acorde con las recomendaciones nacionales e internacionales (1/+00): cada 15 días desde el inicio del tratamiento hasta la normalización de la TSH, posteriormente cada mes durante los primeros seis meses, cada dos meses hasta el año de vida y cada tres o cuatro meses desde el primer al tercer año de vida. El principal objetivo en la monitorización del HC primario es mantener la TSH dentro del intervalo de referencia, aceptando valores de T₄L por encima del rango normal sin que ello motive la disminución de la dosis de levotiroxina de entrada, a no ser que la TSH esté suprimida o haya signos clínicos de sobretratamiento (1/+00). Es esencial un tratamiento adecuado durante toda la infancia, y debe evitarse el infratratamiento y el sobretratamiento, traducido en concentraciones de TSH por encima o por debajo del intervalo de referencia (1/+00).

Es necesario asegurar el buen cumplimiento terapéutico antes de considerar cambios en la dosis, y cualquier modificación requerirá un control extra de TSH y T₄L a las 4-6 semanas (2/+00).

Tratamiento y monitorización del hipotiroidismo congénito central

En los programas de cribado neonatal que incluyen la determinación de T₄, debemos considerar el diagnóstico de HC central ante T₄L en el suero disminuida con niveles de TSH disminuidos, normales o discretamente elevados. Se debe comprobar una adecuada función suprarrenal antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina y, en el caso de asociar insuficiencia suprarrenal, se instaurará previamente tratamiento con glucocorticoides para evitar desencadenar una crisis suprarrenal (2/+00).

En las formas graves de HC central ($T_4L < 5$ pmo/L), el inicio del tratamiento se realiza lo antes posible y con las mismas dosis que en el HC primario (10-15 $\mu\text{g/kg/día}$) con el fin de normalizar rápidamente los valores de T_4L . En las formas más leves, las dosis de inicio son entre 5 y 10 $\mu\text{g/kg/día}$. La monitorización del tratamiento es igual que la del HC primario, midiendo la T_4L y la TSH, con la misma periodicidad (1/++0). Así como en el HC primario el parámetro más importante en la monitorización es la TSH, en el HC central es la T_4L , y se puede obviar la determinación de la TSH en los casos en los que estaba disminuida antes del inicio del tratamiento (1/++0).

Revaluación diagnóstica

El tratamiento del HC a través del programa de cribado neonatal debe mantenerse sin interrupción durante los primeros 3 años de vida para asegurar el correcto desarrollo cerebral. Es a los 3 años cuando se realizará una reevaluación diagnóstica para determinar el carácter permanente o transitorio del HC, mediante la medición de TSH y T_4L a las cuatro semanas de la suspensión del tratamiento.

En los casos de HC primario, se revalúan los niños con HC eutópico o los niños en los que no se realizó prueba de imagen al nacer. Con el fin de evitar el tratamiento innecesario a largo plazo en pacientes con HC transitorio, se podrá adelantar la reevaluación en los pacientes con glándula tiroidea *in situ* que requieran una disminución de dosis progresiva por sobretratamiento. La guía ENDO-ERN 2020-2021 contempla la valoración del adelanto de la reevaluación en determinados casos de HC eutópico con dosis sustitutivas bajas en la etapa de lactante (1/++0)⁽⁸⁾.

Si se confirma hipotiroidismo primario permanente ($TSH > 10$ mU/L), se debe reiniciar el tratamiento. Realizaremos una prueba de imagen en aquellos a quienes no se realizó en el período neonatal. En los casos de HC permanente con tiroides eutópico, la gammagrafía tiroidea con ^{123}I permite realizar un test de descarga con perclorato para el diagnóstico de dishormonogenia. Completaremos el diagnóstico con un estudio genético molecular dirigido.

En hipertropinemias por debajo de 10 mU/L, se mantendrá la retirada del tratamiento con nueva reevaluación en 3-4 semanas (1/++0).

En los casos de HC central se revalorará a los niños con HC central aislado, y no es necesario en niños con HC central en el contexto de panhipopituitarismo. Si se confirma un HC central (T_4L por debajo del límite de referencia junto con TSH disminuida, normal o discretamente elevada), reiniciaremos el tratamiento considerando la reevaluación del resto

de las hormonas del eje hipofisario y estudio genético si no ha sido realizado previamente (1/++0).

Con valores de T_4L justo por encima del límite inferior de la normalidad, se mantendrá la retirada del tratamiento, con nueva reevaluación en 3-4 semanas (1/++0).

En ambos casos (central y primario) se establece el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio cuando en el momento de la reevaluación diagnóstica y tras la interrupción del tratamiento se observan niveles de T_4L y TSH séricas normales.

Resultados del cribado neonatal y el tratamiento precoz

En la mayoría de los niños con HC tratados precozmente de forma adecuada, los resultados a nivel de desarrollo intelectual y rendimiento escolar son normales⁽⁹⁾.

Desde el primer programa de cribado de HC en 1974 (Quebec), el tratamiento con levotiroxina de forma más precoz y con mayor dosis inicial ha supuesto una mejoría de los resultados a nivel cognitivo. El desarrollo psicomotor y la progresión escolar deben evaluarse periódicamente en todos los niños con HC. En algunos casos en los que se detecte retraso en el habla, problemas de atención y memoria o problemas de comportamiento, se requerirá evaluación adicional (1/++0). En la pequeña proporción de niños con HC que muestren un retraso significativo del desarrollo psicomotor, es crucial descartar otras causas de deterioro intelectual distintas al HC (1/++0).

El riesgo de desarrollar una hipoacusia parece ser superior en los sujetos con HC que en la población general. Además del cribado neonatal de hipoacusia, se recomienda repetir pruebas de audición antes de la edad escolar (2/++0).

Los niños con HC no sindrómico tratados adecuadamente tienen un crecimiento y una pubertad normales, y su fertilidad no difiere de la de los individuos que no tienen HC. Presentan, asimismo, una salud ósea y cardiovascular normales (1/+++).

Transición de la atención pediátrica a la de adultos

El período de transición desde la atención pediátrica a la de adultos puede ser un desafío, ya que se asocia con un mayor riesgo de incumplimiento terapéutico, que puede tener repercusiones en términos de mayor morbilidad. Cuando los pacientes son transferidos de la atención pediátrica a la de

adultos, debemos procurar asegurar la continuidad de la atención, así como asegurar la comprensión del HC y promover el autocuidado (1/+++).

Genética en el hipotiroidismo congénito

El objetivo de la realización de pruebas genéticas debe ser mejorar el diagnóstico, el tratamiento o el pronóstico (1/++0). Cuando estén disponibles, las pruebas genéticas deberían realizarse mediante nuevas técnicas, como la hibridación genómica comparativa, la secuenciación de nueva generación de paneles de genes o la secuenciación del exoma completo (1/++0). Preferiblemente, el estudio de la base genética del HC debe ir precedido de una cuidadosa descripción fenotípica del HC del paciente, incluyendo la morfología de la glándula tiroidea (2/++0), que permita una primera orientación etiológica. No solo la dishormonogenia tiroidea, sino también la disgenesia tiroidea con componente familiar (recurrencia) y el hipotiroidismo central aislado o combinado deberían ser objeto de estudios genéticos (1/++0).

La disgenesia tiroidea, debida a una alteración en el desarrollo de la glándula, es la causa más frecuente de HC primario permanente, y explica aproximadamente el 65% de los casos. La disgenesia tiroidea se considera una enfermedad esporádica; sin embargo, la existencia a veces de un componente familiar sugiere una predisposición genética y un modo de herencia probablemente complejo. Sólo en el 10% de los casos de disgenesia tiroidea se identifica una causa genética con mutaciones en el TSHR o en genes que codifican factores de transcripción implicados en el desarrollo de la tiroides y con efectos extratiroideos (*TTF1/NKX2.1*: HC, alteraciones neurológicas –ataxia– y pulmonares; *PAX8*: HC y malformaciones renales; *FOXE1*: HC, paladar hendido y pelo puntiagudo; *NKX2-5*: HC y alteraciones cardíacas; *GLIS*: HC y diabetes neonatal).

En los últimos años se han descrito nuevos genes responsables de disgenesia tiroidea (*JAG 1*, responsable del síndrome de Alagille; *NTN1* y *BOREALIN*, que codifican respectivamente la netrina y la borealina, implicadas en la migración de los tirocitos; y *TUBB1*, con agregación plaquetaria exagerada y riesgo de trombosis).

Además, cualquier asociación sindrómica debería estudiarse genéticamente no sólo para mejorar el asesoramiento genético, sino también para identificar nuevos genes candidatos que expliquen la asociación (1/++0).

El 35% de los hipotiroidismos primarios restantes se produce en glándulas localizadas *in situ*, de los cuales menos del 50% se deben a una alteración

en la síntesis de las hormonas tiroideas (dishormonogenia). La dishormonogenia tiroidea se hereda con un patrón autosómico recesivo y, excepto en el caso del síndrome de Pendred (HC, bocio y sordera neurosensorial debido a mutaciones en *SLC26A4*), el HC es aislado en la mayoría de los casos. Los genes implicados en la síntesis de la hormona tiroidea son *SLC5A5* (*NIS*), *SLC26A4* (*PDS*), *TPO*, *TG*, *DUOX2*, *DUOX2A2* e *YD* (*DEHAL1*).

Respecto al HC central, técnicas diagnósticas de secuenciación de nueva generación han ampliado el listado de genes causales tanto en las formas aisladas (*TRHR*, *TSHB*, *TBL1X* e *IRS4*), como en las asociadas a otras deficiencias hormonales hipofisarias (*IGFS1*, *PROP1*, *POU1*, *PRU F1*, *HESX1*, *PROU1F1*, *SOX3*, *OTX2*, *LHX3*, *LHX4*, *LEPR*, *SOX 2*, *PROKR2*, *NFKB2*, *CHD7*, *FGFR1*, *FGF8* y *FOXA2*).

Manejo del bocio no inmune hipotiroideo prenatal

En la mayoría de los casos, la función tiroidea fetal puede inferirse a partir de métodos no invasivos (frecuencia cardíaca fetal, tipo de patrón Doppler o maduración ósea fetal), por lo que la toma de muestras de sangre fetal por cordocentesis sólo se requiere excepcionalmente (2/++0). Se recomienda encarecidamente en la mujer embarazada eutiroides el tratamiento del bocio fetal no inmune grande asociado a hidramnios y/o a oclusión traqueal mediante inyecciones de tiroxina intraamniótica. En caso de hipotiroidismo materno, se debe tratar con levotiroxina a la mujer en vez de al feto (1/++0).

Las intervenciones como la inyección intraamniótica de levotiroxina deben realizarse únicamente por equipos multidisciplinarios de especialistas (1/+++). La levotiroxina en dosis de 10 µg/kg de peso fetal estimado cada 15 días es una de las distintas pautas publicadas.

Los estudios han confirmado la viabilidad y la seguridad de la inyección intraamniótica de levotiroxina y sugieren firmemente que este tratamiento es eficaz para disminuir el tamaño del bocio. Sin embargo, ninguna pauta de administración garantiza el eutiroidismo al nacer, por lo que se requieren futuros estudios para un mejor manejo.

Conclusiones

Las guías de consenso ENDO-ERN 2020-2021 corroboran la eficacia del programa de cribado en la prevención del daño cerebral irreversible del HC y la necesidad de su implantación universal.

Las actualizaciones en las guías de consenso deben usarse para optimizar la detección, el diagnóstico apropiado –incluso el genético–, el tratamiento y el seguimiento de los niños con HC a la luz de la evidencia más reciente.

Se insiste en la necesidad de que todos los pacientes con HC presenten una transición bien planificada desde la atención pediátrica a la de adultos y garantizar así la continuidad del tratamiento.

Futuras investigaciones deben tener como objetivo mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología de este trastorno heterogéneo y determinar si el conocimiento del defecto específico en el desarrollo o de la función del tiroides puede mejorar la atención de los pacientes.

Bibliografía

1. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Pediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-84.
2. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Merillas MA, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD, en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *Anales de Pediatría* 2109; 90: 250.e1-8.
3. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update—an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
4. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.
5. Peters C, Nicholas AK, Schoenmakers E, Lyons G, Langham S, Serra EG, et al. DUOX2/DUOX2 mutations frequently cause congenital hypothyroidism which evades detection on UK newborn screening. *Thyroid* 2019; 29: 790-801.
6. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
7. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 610-7.
8. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zenaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: a regional cohort study. *Thyroid* 2018; 28: 959-67.
9. Albert BB, Heather N, Derraik JG, Cutfield WS, Wouldes T, Tregurtha S, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3663-70.

Evolución psicológica y calidad de vida en el hipotiroidismo congénito

Psychological evolution and quality of life in congenital hypothyroidism

Esther González Ruiz de León^{1,2}, Belén Huidobro Fernández³, Amparo Rodríguez Sánchez¹, Javier González Marqués⁴.

¹ *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

² *CS Arroyomolinos, Madrid*

³ *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Asturias*

⁴ *Catedrático del Departamento de Psicología Experimental, Procesos Cognitivos y Logopedia, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid*

Los programas de detección precoz de hipotiroidismo congénito (HC) en los recién nacidos se introdujeron en 1974 ⁽¹⁾, y se convirtieron poco después en uno de los programas de medicina preventiva con mayor impacto en la salud pública ^(2,3). Debido a la importante acción de la hormona tiroidea en diversos aspectos del desarrollo cerebral, el HC, en la etapa previa al cribado neonatal, era una de las primeras causas de retraso mental. El diagnóstico se basaba en la clínica, por lo que era tardío, habitualmente después de los 3 meses de vida, y el cociente intelectual medio de estos niños se situaba aproximadamente una desviación estándar por debajo del resto de la población, con una importante proporción de individuos con una grave discapacidad intelectual ⁽⁴⁾.

La instauración de programas de detección precoz supuso un importante avance, adelantando de forma sustancial la edad media al diagnóstico y el inicio del tratamiento sustitutivo de forma precoz ^(3,5). El cociente intelectual medio pasó de 86 a 105 puntos y el porcentaje de niños con discapacidad intelectual grave descendió hasta ser prácticamente

nulo ⁽⁶⁾. Sin embargo, a pesar de la notable mejoría registrada en el cociente intelectual, se observó que los pacientes con HC presentaban algunas deficiencias respecto a la población general, especialmente en los casos de hipotiroidismo más grave ^(7,8). Surgió entonces una intensa búsqueda de la optimización terapéutica de estos pacientes, con el objetivo de que alcanzasen un desarrollo neurocognitivo normal. Los principales aspectos que se modificaron fueron el inicio cada vez más temprano del tratamiento y el uso de dosis altas frente a las dosis más bajas empleadas inicialmente, así como la monitorización estrecha de los pacientes durante los primeros años de vida, para evitar infradosificación y sobredosificación del tratamiento sustitutivo. Sin embargo, estos conceptos hacen referencia a resultados bioquímicos, y existe escasa evidencia de su repercusión sobre el desarrollo cognitivo.

El seguimiento de los pacientes con HC ha puesto de manifiesto defectos neurocognitivos sutiles, fundamentalmente problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, la motricidad, la memoria, la atención y la discriminación perceptomotora y visuoespacial ⁽⁹⁻¹⁶⁾. Asimismo, los modelos en roedores han permitido demostrar que, ante la falta de hormona tiroidea, se alteran procesos neurobiológicos fundamentales, como la neurogénesis, la migración neuronal, la sinaptogénesis y la mielinización ⁽¹⁶⁾, mientras que estructuras como el hi-

Correspondencia:

Esther González Ruiz de León
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
CS Arroyomolinos, Madrid.

pocampo⁽¹⁷⁾, el núcleo estriado⁽¹⁸⁾ o la corteza cerebral son anormales⁽¹⁹⁻²¹⁾. Estos hechos se explican debido al defecto de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral intraútero y en los primeros meses y años de la vida⁽²²⁾.

El plan de detección precoz del HC de la Comunidad de Madrid (CAM), puesto en marcha hace 35 años, se centraliza en el laboratorio de metabolo-patías del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, así como en la unidad de diagnóstico y seguimiento coordinada por la sección de endocrinología pediátrica del mismo centro. Se guía por los protocolos actualizados del Ministerio de Sanidad y en consonancia con las recomendaciones internacionales^(2,23,24). Dicha unidad, una vez detectada la alteración en la tirotrópina, en la muestra recogida de sangre de talón a las 48 horas de vida a todos los recién nacidos, contacta en un plazo de 24 horas con la familia, realiza el diagnóstico (incluyendo diagnóstico de imagen con gammagrafía tiroidea con ⁹⁹Tc) e inicia el tratamiento con levotiroxina oral (en forma de comprimidos) en dosis de 10-15 µg/kg/día. Se inicia en ese momento el seguimiento estrecho del paciente y la familia con ajustes de dosis precisos para mantener la dosis óptima que permita el correcto desarrollo físico e intelectual del paciente⁽²⁴⁾.

En cada revisión se determina la somatometría (peso y talla, y perímetro cefálico durante el primer año de vida), se realiza una exploración física, con especial interés en el desarrollo neurocognitivo, y se extrae una muestra de sangre para la determinación analítica (tirotrópina y tiroxina libre), realizando un ajuste de dosis si fuera necesario.

En todas las revisiones se valora, además, el desarrollo psicomotor. Cuando se inicia la escolarización, se investiga sobre la adaptación y el rendimiento escolar. En caso de detectarse alguna posible anomalía, se remite a consulta de psicología clínica o neuropediatría para su valoración.

Desde la puesta en marcha del plan de detección precoz, se realizaba a los pacientes, a partir de los 7 años cumplidos, una única valoración cognitiva del cociente intelectual global mediante la escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC), con el objetivo de descartar retraso mental, y no se encontró ningún caso. Sin embargo, no se les había realizado un estudio pormenorizado de distintos aspectos del desarrollo cognitivo, como atención, funciones ejecutivas, lenguaje, etc.

En 2015 se publicó la versión V de la WISC, que incorpora tres escalas nuevas (balanzas, puzzles visuales y span de dibujos), que a su vez conducen a calcular nuevos índices de razonamiento fluido y visoespacial^(25,26). Por otro lado, en 2017 se publi-

có, por primera vez en nuestro país, el cuestionario *Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF 2)*⁽²⁶⁾, que permite realizar una evaluación conductual y de las funciones ejecutivas dentro de un contexto ecológico.

Se decidió en ese momento realizar, gracias a un acuerdo de colaboración con el director del máster propio en neuropsicología infantil de la Universidad Complutense de Madrid, una evaluación psicológica más completa a pacientes a los que se había diagnosticado, iniciado tratamiento y realizado seguimiento de HC en el Centro de Referencia de Diagnóstico y Seguimiento de Endocrinopatías Congénitas de la CAM, y relacionar los resultados obtenidos por los pacientes con controles sanos.

Para ello se seleccionaron recién nacidos diagnosticados mediante el programa de detección precoz de HC de la CAM de entre 6 y 16 años con diagnóstico de HC confirmado y con controles posteriores según el protocolo de la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de Hipotiroidismo Congénito de la CAM.

Asimismo, se decidió reclutar como grupo control a hermanos sanos de los pacientes de entre 6 y 16 años (igual a los casos) con el objetivo de obtener un grupo comparable desde el punto de vista del nivel socioeconómico y cultural y evitar así posibles sesgos.

Se excluyó a los pacientes con:

- a. mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento;
- b. traslado a otro centro de seguimiento antes de los 12 meses de vida;
- c. recién nacido pretérmino < 35 semanas de edad gestacional (el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo en el recién nacido pretérmino es inmaduro, por lo que se sigue un protocolo de detección de alteraciones tiroideas diferente).

También se excluyó tanto a pacientes como a controles en los que existiera patología que pudiera condicionar retraso mental.

Evaluación psicológica

Se ofrece a las familias de los pacientes que cumplen criterios de inclusión la realización de una valoración psicológica completa a pacientes y hermanos que también cumplan dichos criterios, en la correspondiente consulta de seguimiento del programa de la Comunidad de Madrid, en orden de llegada desde enero de 2017.

Las evaluaciones psicológicas se estructuran en dos sesiones de aproximadamente una hora cada una para cada niño. Además, se solicita a los padres o tutores legales que rellenen un breve cuestionario con los datos sociodemográficos y clínicos del niño. También en la primera visita se les entregan cuestionarios para que los rellenen la familia y la escuela, como se explica a continuación.

La batería de pruebas empleada en la valoración psicológica realizada consiste en la aplicación completa de la adaptación española de la WISC-V⁽²⁵⁾, la valoración de las funciones ejecutivas a través del BRIEF-2⁽²⁶⁾ y la valoración de la atención mediante el test de percepción de diferencias revisado (CARAS-R)⁽²⁷⁾.

WISC-V

Es la última actualización de uno de los instrumentos más utilizados a nivel mundial para la evaluación de las capacidades intelectuales. En ella se han incorporado los avances más recientes en el estudio de la inteligencia y las investigaciones en neurociencia cognitiva, de forma especial en los ámbitos del neurodesarrollo y del desarrollo. La adaptación española consta de un total de 15 pruebas, que consisten en una serie de situaciones que se presentan al evaluado en un orden creciente de dificultad. Dichas pruebas se estructuran en tres niveles a la hora de su interpretación:

1. **Cociente intelectual total.** Se considera la puntuación más representativa del funcionamiento de la aptitud intelectual general. Se obtiene a partir de la suma de las puntuaciones escalares de siete pruebas fundamentales (1 a 7).
2. **Índices primarios.** Explican diferentes facetas de la inteligencia general y permiten valorar la aptitud del evaluado en sus ámbitos correspondientes. Junto con el cociente intelectual total, constituyen las puntuaciones necesarias para llevar a cabo una descripción y evaluación completas de la capacidad intelectual. Son los siguientes (incluyendo las escalas que los componen entre paréntesis):
 - **Comprensión verbal** (*semejanzas y vocabulario*): Representa la capacidad del niño para manejar su conocimiento léxico.
 - **Visoespacial** (*cubos y puzles visuales*): refleja la aptitud del evaluado para tener en cuenta los detalles perceptivos visuales y la comprensión de las relaciones visoespaciales para construir diseños geométricos a partir de un modelo.
3. **Índices secundarios.** Son puntuaciones compuestas que se obtienen a partir de combinaciones de pruebas principales y opcionales, y proporcionan información adicional sobre las capacidades cognitivas del evaluado y su rendimiento en la escala.
 - **Razonamiento fluido** (*matrices y balanzas*): se centra en la capacidad del niño para descubrir las relaciones conceptuales subyacentes entre objetos visuales y hacer uso de su razonamiento para la identificación y la aplicación de reglas.
 - **Memoria de trabajo** (*dígitos y span de dibujos*): evalúa la capacidad de los niños para registrar, mantener y manipular información visual y auditiva a nivel consciente.
 - **Velocidad de procesamiento** (*claves y búsqueda de símbolos*): este índice se relaciona con el rastreo visual, la discriminación visual, la memoria visual a corto plazo, la coordinación visomotora y la concentración.
- **Razonamiento cuantitativo** (*balanzas y aritmética*): buena capacidad predictiva del rendimiento tanto en lectura como en matemáticas e, incluso, en creatividad.
- **Memoria de trabajo auditiva** (*dígitos y letras y números*): indica la capacidad de memoria de trabajo auditiva del niño, y se diferencia del índice de memoria de trabajo en que prescinde, en gran medida, del componente visual.
- **No verbal** (*cubos, puzles visuales, matrices, balanzas, span de dibujos y claves*): incluye pruebas que forman parte de cuatro de las cinco dimensiones primarias (todas excepto comprensión verbal); puede considerarse un indicador de la capacidad intelectual general del evaluado minimizando el efecto del lenguaje expresivo.
- **Capacidad general** (*semejanzas, vocabulario, cubos, matrices y balanzas*): refleja el rendimiento en razonamiento abstracto y conceptual, razonamiento visoperceptivo y espacial, y resolución de problemas verbales.
- **Competencia cognitiva** (*dígitos, span de dibujos, claves y búsqueda de símbolos*): recoge la eficacia al procesar la información durante el aprendizaje, la solución de problemas y el razonamiento de nivel superior.

BRIEF-2

Es un cuestionario diseñado para la evaluación de las funciones ejecutivas en niños y adolescentes de entre 5 y 18 años. Las funciones ejecutivas son un conjunto de procesos responsables de dirigir, guiar y controlar las funciones cognitivas, emocionales y conductuales, especialmente en los momentos en los que es necesaria una solución de problemas novedosos activa por parte de la persona ⁽²⁶⁾.

Las funciones ejecutivas pueden verse afectadas en múltiples trastornos y alteraciones, como, por ejemplo, en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el daño cerebral traumático, los trastornos del espectro del autismo, la exposición a tóxicos, los trastornos del aprendizaje, los problemas emocionales (ansiedad, depresión...) u otras condiciones neurológicas, psicopatológicas o del desarrollo. No existen estudios previos en los que se haya valorado de manera específica la posible afectación de las funciones ejecutivas en los pacientes con HC.

Además, el BRIEF-2 mide aspectos del funcionamiento ejecutivo que no están recogidos en otras pruebas más 'tradicionales' y su aparición obedece a la necesidad de encontrar métodos ecológicamente válidos para la evaluación de los aspectos más globales, de la conducta y de la actividad cotidiana de las funciones ejecutivas en los niños y adolescentes.

Para realizar esta valoración, el BRIEF-2 presenta un cuestionario de 63 elementos (dos versiones: BRIEF-2 Familia, para ser respondido por padres o tutores legales; y BRIEF-2 Escuela, por tutores académicos) que se responde con tres valores posibles (nunca, a veces o frecuentemente). Las dos versiones ofrecen la misma estructura de escalas de validez (tres escalas para detectar posibles sesgos en las respuestas de padres o profesores), escalas clínicas e índices globales. La obtención de puntuaciones elevadas en cualquiera de las escalas clínicas del BRIEF-2 indica la presencia de problemas en el área que representa dicha escala. Las escalas clínicas se combinan en tres índices globales:

1. **Índice de regulación conductual** (*se compone de las escalas inhibición y supervisión de sí mismo*): informa acerca del grado de dificultad que tiene la persona evaluada para regular y supervisar sus conductas de manera efectiva.
2. **Índice de regulación emocional** (*flexibilidad y control emocional*): informa acerca del grado de dificultad de la persona evaluada para regular las respuestas emocionales, especialmente como respuesta a situaciones cambiantes.

3. **Índice de regulación cognitiva** (*escalas iniciativa, memoria de trabajo, planificación y organización, supervisión de la tarea, y organización de materiales*): informa acerca del grado de dificultad para controlar y gestionar sus procesos cognitivos y resolver problemas de manera eficaz.

Estos índices, a su vez, quedan integrados en el **índice global de función ejecutiva**, una puntuación resumen a partir de las nueve escalas clínicas del BRIEF-2. Resulta útil como medida resumen de la presencia de problemas en las funciones ejecutivas de la persona evaluada.

CARAS-R

El test de percepción de diferencias-revisado evalúa la aptitud para percibir rápida y correctamente semejanzas y diferencias en patrones de estimulación parcialmente ordenados. El CARAS-R mide las aptitudes perceptivas y atencionales mediante 60 ítems gráficos constituidos por dibujos esquemáticos de caras con trazos elementales. La tarea consiste en determinar cuál de las tres caras que conforman cada elemento es diferente de las otras dos. Se obtiene una puntuación de **aciertos**, otras de **errores**, una de **aciertos netos** y el **índice de control de impulsividad**:

$$\frac{(\text{Aciertos netos})}{(\text{Aciertos} + \text{errores})} \times 100$$

Se calculan los percentiles para cada una de ellas según los baremos establecidos.

La muestra estudiada está compuesta por 71 niños (41 pacientes y 30 hermanos). Las características clínicas de los 41 pacientes se resumen en la [tabla 1](#), en función del tipo de morfología tiroidea: 11 tiroides eutópicos (27%), 22 sublinguales (53%), siete agenesias (17%) y una hemitiroides (2,5%); en ella se muestran las medias y desviaciones estándar de cada variable clínica en el diagnóstico. Se ha excluido en la tabla el caso con la hemitiroides, al tratarse de un único paciente.

La distribución del total de la muestra de pacientes y hermanos se resume en la [tabla 2](#), en la que se observa que no existe sesgo muestral según el valor de χ^2 , por lo que la muestra es representativa de la población.

Estudios recientes muestran disfunción cognitiva en pacientes con HC con niveles por debajo de los límites de normalidad de manera significativa, asociando alteraciones en neuroimagen ⁽²⁸⁾. Pardo Campos *et al.* ⁽²⁹⁾ encuentran peores resultados en

Tabla 1. Comparaciones entre los tres subtipos de tiroides en las principales variables analíticas y clínicas en el diagnóstico (media \pm desviación estándar [DE]).

	Eutópico	Sublingual	Agenesia	$\frac{p}{(X_e - X_s)}$	$\frac{p}{(X_e - X_a)}$	$\frac{p}{(X_s - X_a)}$
Peso recién nacido (kg)	3,15 \pm 0,34	3,18 \pm 0,46	3,34 \pm 0,34	1	1	1
Peso (DE)	-0,49 \pm 0,53	-0,01 \pm 0,84	-0,17 \pm 0,96	1	1	1
Longitud recién nacido (cm)	49,33 \pm 2,19	49,08 \pm 2,12	50,43 \pm 2,21	1	0,961	0,498
Longitud (DE)	0,01 \pm 1,01	0,09 \pm 0,8	0,03 \pm 1,51	1	1	1
Edad en el diagnóstico (días)	11 \pm 3,09	11,26 \pm 5,04	9,57 \pm 1,72	1	1	1
TSH detección (μ UI/ml)	196,8 \pm 155,62	190,39 \pm 139,47	573,14 \pm 202,93	1	0	0
TSH en plasma (μ UI/ml)	96,1 \pm 8,25	86,46 \pm 23,67	100 \pm 0	0,546	1	0,306
Tiroxina confirmada (ng/dL)	0,29 \pm 0,18	0,66 \pm 0,28	0,17 \pm 0,08	0	0,911	0
Dosis LT4 (μ g/Kg)	11,98 \pm 2,72	12,76 \pm 1,97	13,66 \pm 1,05	0,991	0,325	0,953

Tabla 2. Distribución de los participantes en función del grupo, la edad y el sexo.

	Edad	<11 años		\geq 11 años		
	Sexo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Grupo	Hermanos	8	9	7	6	$\chi^2 = 3,729$
	Pacientes	7	14	5	15	$p = 0,292$

pacientes con HC en velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, visoconstrucción y memoria a largo plazo que en controles sanos⁽²⁹⁾. Sin embargo, los pacientes de nuestra muestra obtienen puntuaciones superiores a la media en el cociente intelectual total, así como en el resto de los índices primarios y secundarios pertenecientes a la WISC-V, como puede observarse en la [figura 1](#), sin que existan diferencias significativas con respecto al grupo de hermanos. Esto incluye los nuevos índices visoespaciales y de velocidad de procesamiento, en los que, a pesar de no tener significación estadística, presentan mejores puntuaciones que los hermanos.

En la [figura 2](#) puede observarse que no existen alteraciones en ninguna de las funciones ejecutivas evaluadas mediante el BRIEF-2 en los pacientes ni hermanos, ni diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco en la escala flexibilidad, ni en los índices que incluyen flexibilidad cognitiva, como el índice de regulación emo-

cional, a diferencia de lo encontrado por Pardo Campos *et al.*⁽²⁹⁾. Los pacientes son capaces de dirigir, guiar y controlar sus funciones cognitivas, emocionales y conductuales de manera similar a los niños sanos de edad y nivel sociocultural similar.

En cuanto al índice de control de impulsividad que evalúa el test CARAS, no existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y hermanos ([Figura 3](#)), y no se encuentran, por tanto, dificultades atencionales en los pacientes con HC como sí han encontrado otros autores.

En conclusión, los resultados del estudio nos han permitido confirmar que los pacientes con HC con un diagnóstico e inicio del tratamiento precoz y con dosis adecuadas, así como con un estrecho control clínico y analítico en los primeros años de vida, tienen un desarrollo intelectual y cognitivo normal, incluso superior a la media, y similar a los hermanos sanos pertenecientes a un entorno sociocultural similar. Por otro lado, en este estudio se ha evaluado

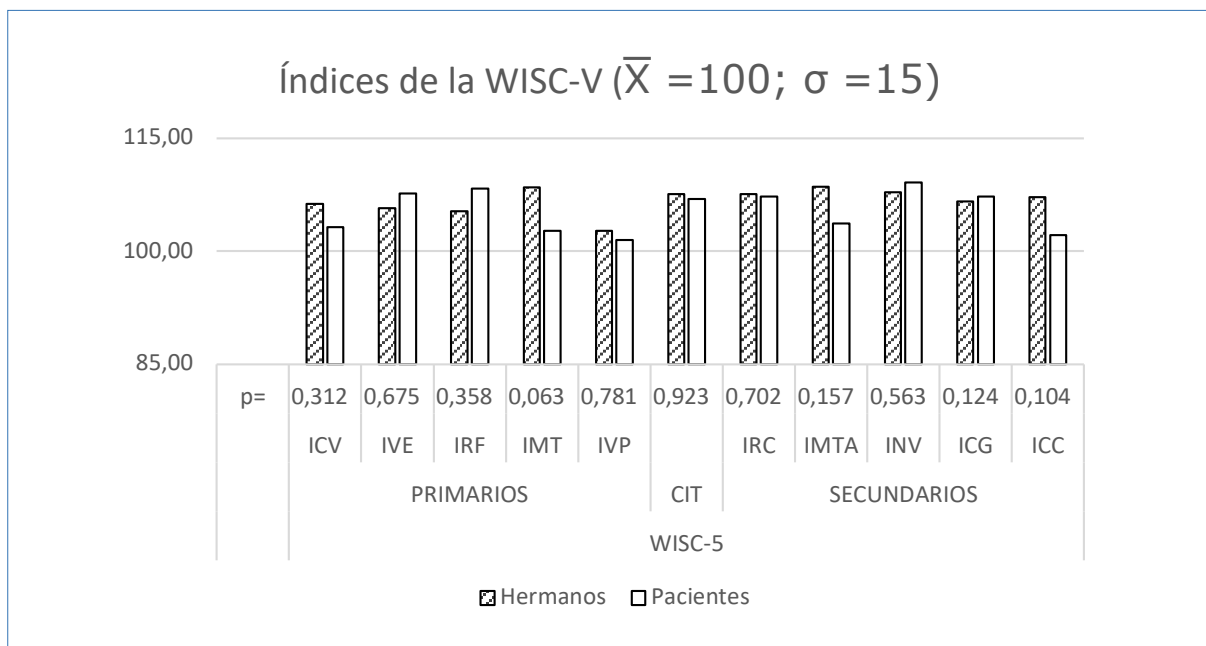


Figura 1. Resultados de los índices de la escala de inteligencia de Weschler para niños V (WISC-V).

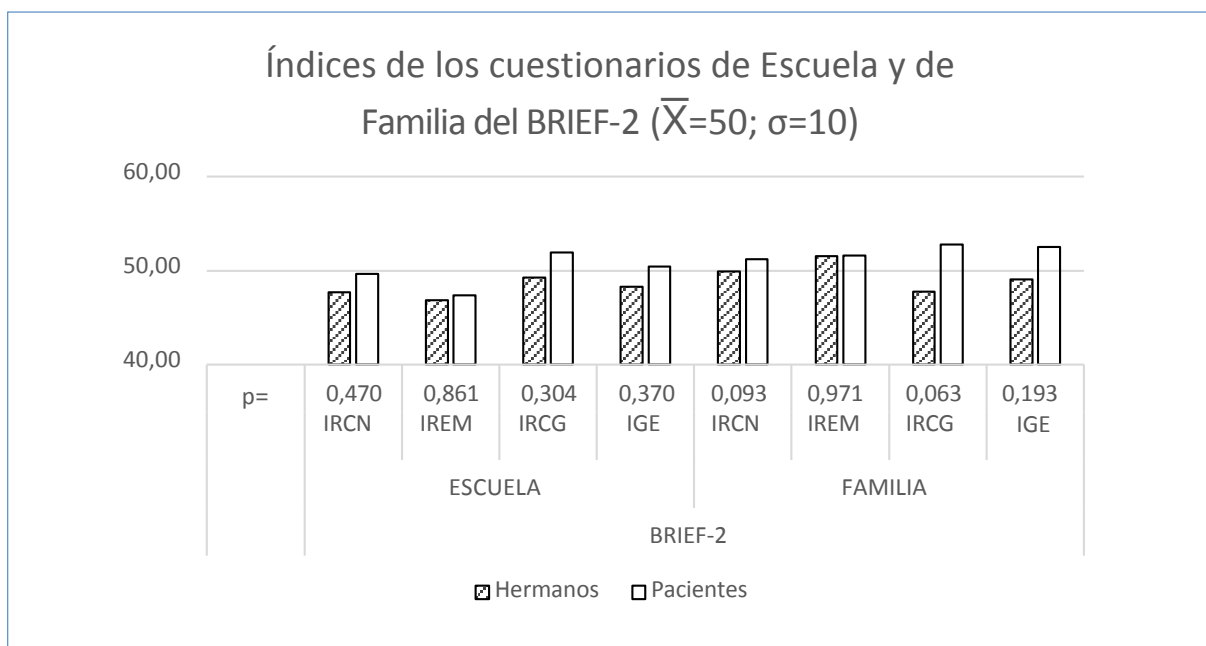


Figura 2. Resultados de los índices del Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-2) en los cuestionarios de Escuela y Familia.

por primera vez de forma global y en un contexto ecológico la posible afectación en la capacidad de control de las funciones cognitivas, emocionales y conductuales (funciones ejecutivas) en los pacientes con HC, que sí se ven alteradas en otros trastornos, y se descarta cualquier alteración.

Los resultados hallados en el presente estudio tienen relevancia clínica, pues confirman la eficacia

del programa de detección precoz de la Comunidad de Madrid, así como la importancia de la existencia de unidades de diagnóstico y seguimiento especializadas, que permiten un estrecho control clínico y analítico en rangos terapéuticos óptimos, lo cual repercute en un desarrollo neurocognitivo normal, sin diferencias con los controles sanos de su entorno.

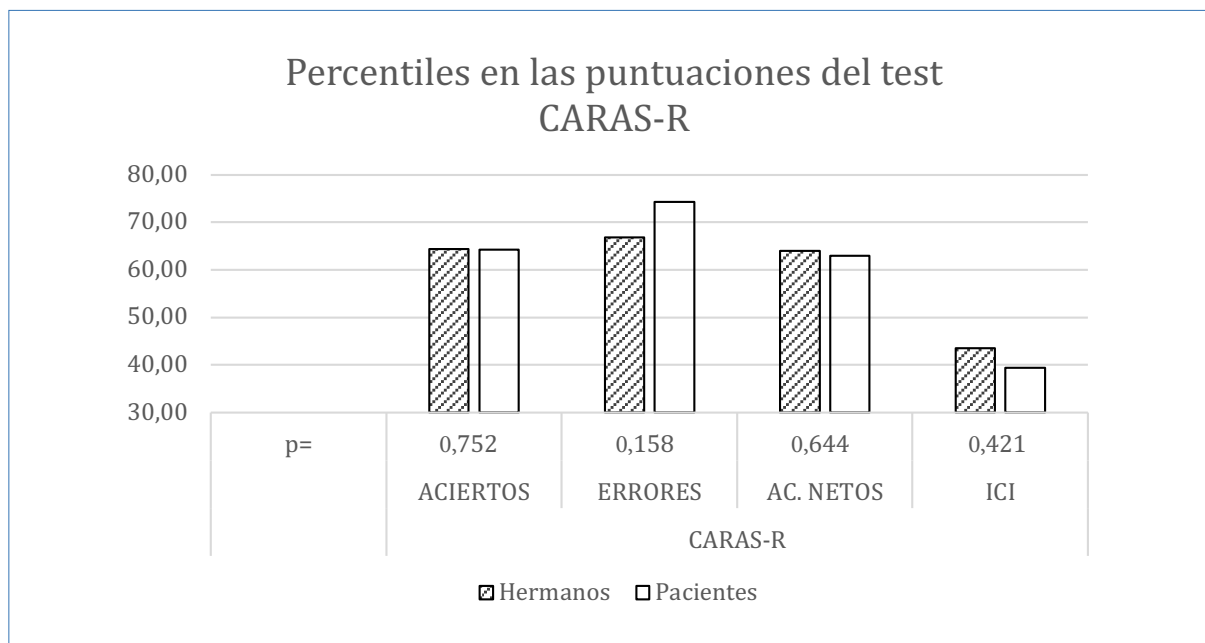


Figura 3. Resultados del test de percepción de diferencias revisado (CARAS-R).

Bibliografía

- Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr* 1975; 86: 670-4.
- Leger 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. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80-103.
- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4332-4.
- Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G, et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2013; 162: 1264-9.
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2959-67.
- Van Vliet G, Deladoey J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev* 2014; 26: 50-9.
- Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-5.
- Glorieux J, Dussault JH, Morissette J, Desjardins M, Letarte J, Guyda H. Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr* 1985; 107: 913-5.
- Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-30.
- Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005; 147: 768-74.
- Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 126: 380-6.
- Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Liguez E, Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 114-20.

13. Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in school-age children with congenital hypothyroidism. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 579-85.
14. Rovet JF. Congenital hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors. *Child Neuropsychol* 2002; 8: 150-62.
15. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 141-9.
16. Cuevas E, Auso E, Telefont M, Morreale de Escobar G, Sotelo C, Berbel P. Transient maternal hypothyroxinemia at onset of corticogenesis alters tangential migration of medial ganglionic eminence-derived neurons. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 541-51.
17. Rami A, Patel AJ, Rabie A. Thyroid hormone and development of the rat hippocampus: morphological alterations in granule and pyramidal cells. *Neuroscience* 1986; 19: 1217-26.
18. Gil-Ibanez P, Morte B, Bernal J. Role of thyroid hormone receptor subtypes alpha and beta on gene expression in the cerebral cortex and striatum of postnatal mice. *Endocrinology* 2013; 154: 1940-7.
19. Berbel PJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Effect of hypothyroidism on the size of spines of pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Brain Res* 1985; 337: 217-23.
20. Berbel P, Navarro D, Auso E, Varea E, Rodriguez AE, Ballesta JJ, et al. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1462-75.
21. Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, Rovet J. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? *Pediatr Res* 2015; 78: 286-97.
22. Pérez EC. Neuropsicología infantil. En Tirapu Ustárriz JRL, Maestú Unturbe F, eds. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera; 2008. p. 441-69.
23. Rodríguez Sanchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD, et al. Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *An Pediatr (Engl Ed)* 2019; 90: 250 e1-8.
24. Huidobro Fernández B. Optimización de la dosis de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo congénito durante los primeros siete años de vida. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2015.
25. Weschler D, editor. *Escala de inteligencia de Weschler para niños-V*. Madrid: TEA Ediciones; 2015.
26. Gioia G, Espy AE, Isquith PK, eds. *BRIEF2: evaluación conductual de la función ejecutiva*. Madrid: TEA Ediciones; 2017.
27. Thurstone LL, Yela M. *CARAS-R. Test de percepción de diferencias-revisado*. Madrid: TEA Ediciones; 2017.
28. Perri K, De Mori L, Tortora D, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, et al. Cognitive and white matter microstructure development in congenital hypothyroidism and familial thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e3990-4006.
29. Pardo Campos ML, Musso M, Keselman A, Gruneiro L, Bergada I, Chiesa A. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115: 12-7.

20 años de experiencia clínica con un programa de cribado neonatal con T₄ y TSH

20 years of clinical experience with a neonatal screening programme with T₄ and TSH

Gema Grau Bolado¹, Amaia Vela Desojo², Itxaso Rica³

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. BIOCRUCES Bizkaia. Osakidetza

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERER. BIOCRUCES Bizkaia. Osakidetza

³ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. CIBERDEM. CIBERER. BIOCRUCES Bizkaia. Osakidetza

Introducción

En diciembre de 2020 se publicó una actualización de la guía de manejo del hipotiroidismo congénito (HC) de la European Society for Pediatric Endocrinology ⁽¹⁾. La inclusión de la detección del HC central (HCC) en los programas de cribado neonatal es una de las nuevas recomendaciones. Recientes estudios ^(2,3) han demostrado que el HCC es una entidad igual de grave que el HC primario. A pesar de esto, el cribado del HCC es un tema controvertido por la dificultad diagnóstica que entraña al ser una enfermedad con una expresión clínica y analítica muy variable en la etapa neonatal. En el año 2000, el Laboratorio Normativo de Salud Pública (LNSP) de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) incluyó en su programa de cribado de HC la determinación de tirotrópina (TSH) y tiroxina (T₄) total en papel de filtro ⁽⁴⁾. Desde mayo de 2016, Navarra y Cantabria derivan sus muestras del programa de cribado neonatal a este laboratorio. La incidencia actual estimada para el HCC es 1:13.000-16.000 ^(5,6) recién nacidos vivos. En la mayor parte de los casos (60%), formará parte de una deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias, pero también puede aparecer de forma aislada, en cuyo caso hasta en

un 90% de las veces encontraremos una base molecular conocida ^(1,2,7,8).

Cribado de hipotiroidismo congénito central

Hoy en día son pocos los programas de cribado que incluyen la detección del HCC, y, además, la metodología de detección utilizada en cada uno de ellos es diversa (Tabla 1). La reciente guía de recomendaciones de manejo del HC de la European Society for Pediatric Endocrinology aconseja la inclusión del cribado de HCC ⁽¹⁾. Establece como prioridad la detección de todas las formas de HC primario mediante la determinación de TSH en papel de filtro, pero recomienda el cribado del HCC añadiendo la determinación de T₄ o T₄ libre (T₄L) al cribado. En 2021 se publicó la guía de cribado de hipotiroidismo congénito del Ministerio de Sanidad, y en ella se recomienda también la ampliación del programa de cribado neonatal para detectar el HCC ⁽⁹⁾.

En la CAPV, el actual Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas comenzó en 1982. Para el HC, los métodos de radioinmunoanálisis para la determinación de la TSH se empleaban de forma exclusiva y, en este caso, se usaba el análisis inmunoradiométrico. En 1986, se inició la comercialización de la técnica que, finalmente, ha resultado ser el método no isotópico de mayor impacto en

Correspondencia:

Gema Grau Bolado
Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces.
BIOCRUCES Bizkaia. Osakidetza.

Tabla 1. Programas de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito central

País	Cribado	Período de cribado	Algoritmo diagnóstico
Italia (regional)	T ₄ + TSH simultáneas	3-5 días de vida	Positivo si T ₄ < 40 nmol/L
Japón (regional)	T ₄ L + TSH simultáneas	4-6 días de vida	Positivo si T ₄ L < 0,5 ng/dL T ₄ L < 1,0 ng/dL → Retest papel filtro: positivo si T ₄ L < 1,0 ng/dL
U.S.A. (varios)	T ₄ + TSH simultáneas T ₄ → TSH TSH → T ₄	Diversos	Diversos
U.S.A. (Noroeste)	T ₄ → TSH	1-2 días de vida (1.º) 10-14 días (2.º)	Positivo si T ₄ < percentil 10
Israel (nacional)	T ₄ → TSH	48-72 horas de vida	Positivo si T ₄ < percentil 10
Países Bajos (nacional)	T ₄ → TSH → TBG	4-7 días de vida	Positivo si T ₄ ≤ - 3 DE y TBG > 40 nmol/L T ₄ < - 1,6 DE → TBG → positivo si T ₄ /TBG ≤ 17 (1.º y 2.º cribados)

Adaptado de Van Trotsenburg et al⁽¹⁾ y Lauffer et al⁽²⁾.

DE: desviación estándar; T₄: tiroxina; T₄L: tiroxina libre; TBG: globulina fijadora de tiroxina; TSH: tiotropina

el cribado neonatal: el fluoroinmunoanálisis en su versión a tiempo retardado; pero no se incorporó a la sistemática del programa por la falta de automatización, la escasa fiabilidad de la reproducibilidad de los resultados y el alto coste. En 1999, el laboratorio de cribado neonatal obtuvo la acreditación por la Entidad Nacional de Acreditación. Así, se certificaba el cumplimiento de la norma europea EN 45001, que marcaba los requisitos de competencia del laboratorio, para aplicarla a las determinaciones analíticas empleadas en los cribados de fenilcetonuria e HC. Posteriormente, se auditó como satisfactoria la adecuación del laboratorio a los nuevos requisitos de la norma internacional ISO 17025. En 2005 se produjo el hito más relevante, ya que el laboratorio de cribado obtuvo la acreditación del cumplimiento de la norma ISO 15189, que marca los requisitos de competencia que deben tener los laboratorios clínicos. Desde el inicio del programa, existe un grupo asesor científico compuesto por un coordinador, los responsables de las áreas base, el responsable del laboratorio y expertos en diferentes disciplinas asociadas al cribado neonatal. Su actividad fundamental es el seguimiento de todos los aspectos relacionados con la actividad del programa, manteniéndolo acorde con el conocimiento y su evolución científica y técnica. La importancia de la actividad del grupo asesor se formalizó en 1991 a través de su participación en el Consejo Asesor de Anomalías Congénitas y Enfermedades Perinatales, y, finalmente, adquirió entidad propia al crearse en 2009 el actual Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas del País

Vasco. En 2000, siguiendo las recomendaciones del consejo asesor y con el objeto de incluir en el cribado la detección del HCC, se añadió la determinación de T₄ total ya en la primera muestra de papel de filtro⁽¹⁰⁾. Desde 2016, como hemos mencionado en la introducción, las comunidades de Navarra y Cantabria remiten al LNSP de la CAPV sus muestras del cribado neonatal, incluyendo también la determinación de T₄.

En el protocolo de cribado neonatal del HC de la CAPV se realiza extracción de T₄ y TSH en papel de filtro a las 48 horas de vida. En recién nacidos de edad gestacional menor de 33 semanas y un peso menor de 1.500 g, o en gemelares del mismo sexo, se realiza una segunda extracción a los 15 días de vida. Se considera cribado positivo por T₄ total baja si los valores son menores de 6 µg/dL. Ante un cribado positivo, se procede a la repetición de la T₄ y la TSH con la misma técnica para la confirmación de los resultados. Tras dicha confirmación, se contacta con los especialistas endocrinólogos para proceder de acuerdo con sus indicaciones, y aquí se termina el proceso de cribado. Cuando en el primer análisis se constaten desviaciones importantes, a criterio del coordinador, se avisa directamente a endocrinología a fin de acortar los tiempos de actuación. Los diagnósticos provisional y definitivo, los procedimientos empleados para su estudio y el seguimiento, a cargo de los especialistas, quedan reflejados en el registro⁽⁴⁾. En la actualidad, el algoritmo diagnóstico ante un positivo en el cribado neonatal por una T₄ baja se representa en la figura 1.

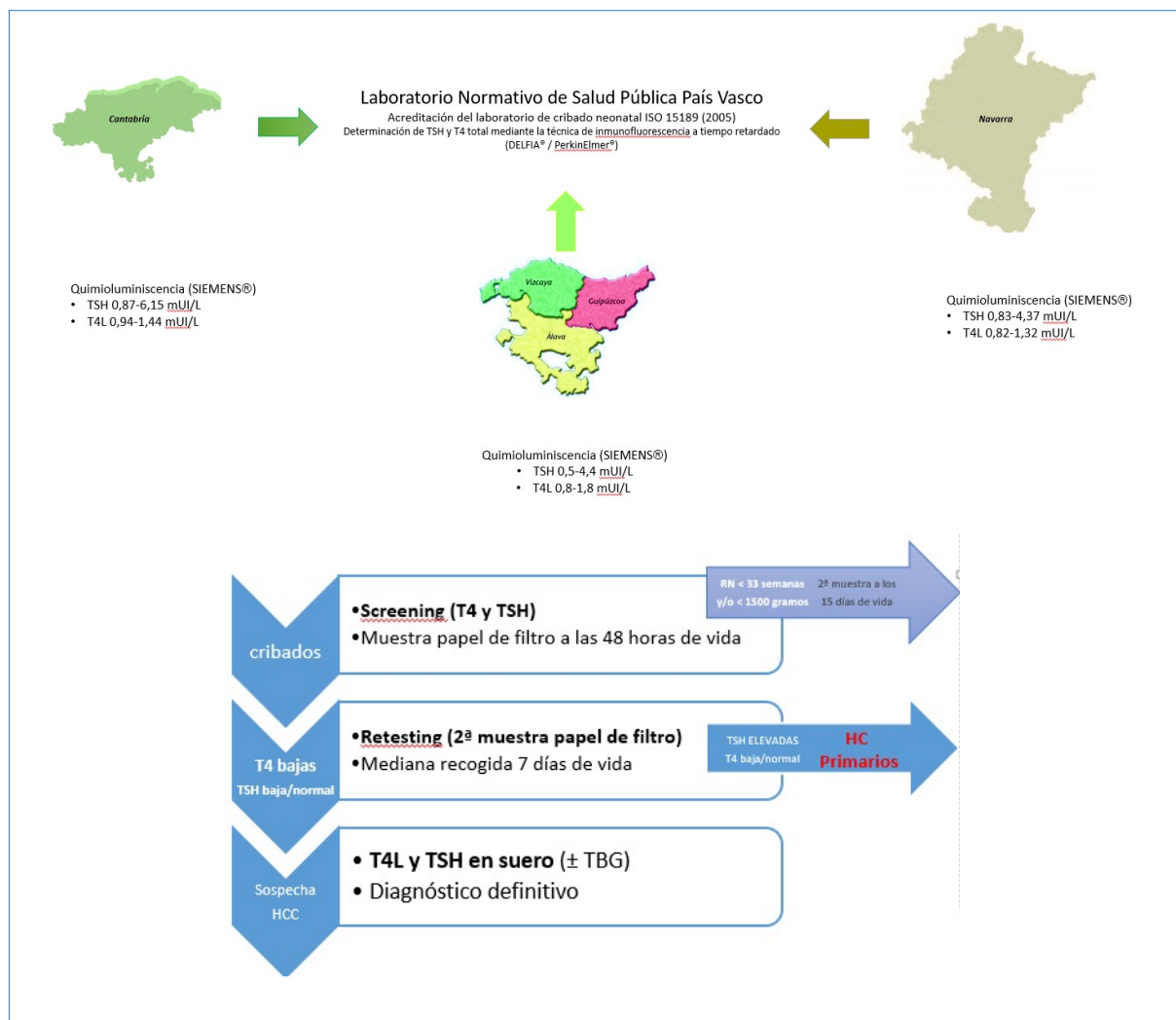


Figura 1. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito central en la Comunidad Autónoma del País Vasco, Navarra y Cantabria.

Fisiopatología del hipotiroidismo congénito central

El hipotiroidismo se define como hipofunción de la glándula tiroidea con una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas debido a una deficiente producción, a una resistencia a su acción en los tejidos diana o a una alteración en su transporte o metabolismo. Cuando la hipofunción es resultado de una estimulación insuficiente de la glándula tiroidea debido a un funcionamiento alterado de la hipófisis y/o el hipotálamo, nos encontramos ante un hipotiroidismo central. En este caso, la secreción insuficiente de hormonas tiroideas está causada por una deficiencia cualitativa o cuantitativa de TSH. Hormonalmente, se va a definir por T₄L baja con TSH normal o baja. En algunas ocasiones se pueden encontrar valores de TSH ligeramente elevados al mantener esta hormona su inactividad a pesar de verse disminuida su bioactividad ⁽¹⁾.

Etiología del hipotiroidismo congénito central

El HCC habitualmente se presenta acompañado de otras deficiencias hipofisarias (deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias), pero también puede aparecer de forma aislada ^(1,2,7,8).

Hipotiroidismo congénito central aislado

Hasta ahora, se han identificado variaciones en cinco genes relacionados con el HCC aislado. El gen codificante de la subunidad β de la TSH (*TSHB*) fue el primero en ser asociado con HCC aislado. Más tarde se identificaron pacientes con HCC aislado con variantes patógenas bialélicas en el gen codificante del receptor de la TRH (*TRHR*). Más recientemente se han identificado tres genes con transmisión ligada a X (*IGSF1*, *TBL1X* e *IRS4*) causantes de HCC aislado, fundamentalmente en varones, aun-

que en mujeres portadoras también se han descrito fenotipos de HCC leves (Tabla 2).

Deficiencia hormonal múltiple hipofisaria

La mayor parte de las veces, el HCC forma parte de una deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias. En la etapa embrionaria, multitud de factores de transcripción y señalización intervienen en el adecuado desarrollo hipofisario. La deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias se caracteriza por una heterogeneidad genética y fenotípica muy amplia, con penetrancia variable. A esta diversidad de presentaciones colabora, además, el origen no sólo monogénico de la enfermedad (digénico u oligogénico). En general, la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias se divide en tres categorías: aislada, asociada a malformaciones de la hipófisis y sindrómica asociada a malformaciones hipofisarias y extrahipofisarias (Tabla 3).

Diagnóstico y manejo del hipotiroidismo congénito central

En la mayor parte de los países o regiones, el diagnóstico del HCC se realiza sólo en los casos en los que se presenta en las primeras semanas o meses de vida una clínica sugestiva de hipotiroidismo y/o

de deficiencia de otras hormonas hipofisarias. En ausencia de signos y síntomas de alerta precoces, el diagnóstico se retrasa y se realiza en niños con retraso en el neurodesarrollo (hipotiroidismo asociado e hipoglucemia), estancamiento del crecimiento (déficit de hormona de crecimiento) y/o retraso puberal (deficiencia de gonadotropinas). Los programas de cribado que incluyen el despistaje del HCC permiten el diagnóstico precoz de algunas de las formas asintomáticas en la etapa neonatal^(1,2,7,11-18).

La determinación de la T₄L es la piedra angular en el diagnóstico del HCC (Figura 2). Diversos estudios han demostrado que la T₄L es el parámetro con mayor sensibilidad para diagnosticar el hipotiroidismo central. La TSH estará baja o inapropiadamente normal para las cifras de T₄L en un 90% de los casos. En un 10% de los casos, la TSH puede incluso estar ligeramente elevada^(1,2,7). En los programas de cribado neonatal, un valor positivo por T₄ baja debe obligarnos a descartar una deficiencia de globulina fijadora de tiroxina (TBG) mediante la determinación de T₄L⁽¹¹⁾. Además, antes de establecer el diagnóstico definitivo de HCC, hemos de tener en cuenta que existen otras condiciones que pueden provocar hipotiroxinemia neonatal, como la prematuridad, el síndrome del enfermo eutiroideo o el uso de medicaciones (glucocorticoides, dopamina, antiepilépticos)^(1,2,7).

Tabla 2. Genes asociados con el hipotiroidismo congénito central aislado (HCC) y fenotipos asociados

Gen	Proteína	Herencia	Clínica	TRH test
<i>TSHB</i> (OMIM:188540)	Subunidad beta TSH	AR	HCC grave: inicio neonatal con TSH baja Deficiencia de TSH (cuantitativa/ cualitativa)	TSH ↓ ↓ ↓ PRL N
<i>TRHB</i> (OMIM:188545)	GPCR	AR	HCC leve/moderado. TSH normal/elevada Portadores: TSH elevada recurrente	TSH N/nula PRL N/nula
<i>IGFS1</i> (OMIM:300137)	Membrana de función desconocida	LX	♂ HCC leve/moderado, macroorquidismo, pubertad retrasada, obesidad, DGH (niño), facies acromegálica (adulto), PRL baja, posible hipocortisolismo transitorio ♀: T ₄ L N/↓, menarquia retrasada, obesidad, facies acromegálica (adulto), PRL baja	TSH N/↓ PRL N/↓/ nula
<i>TBL1X</i> (OMIM:300196)	Factor nuclear	LX	♂: HCC leve/moderado. TSH normal. Déficits auditivos ♀: T ₄ L N/↓	TSH N PRL N
<i>IRS4</i> (OMIM:300904)	Factor nuclear	LX	♂: HCC leve. TSH normal. ♀: N/↓ T ₄ L	TSH N/↓ PRL N/↓

Adaptado de Lauffer et al⁽²⁾.

AR: autosómica recesiva; DGH: deficiencia de hormona de crecimiento; GPCR: proteína G acoplada a receptor; LX: ligada a X; N: normal; PRL: prolactina; T₄L: tiroxina libre; TSH: tirotrópina.

Tabla 3. Genes asociados con hipotiroidismo congénito central (HCC) asociado a deficiencia múltiple hormonal hipofisaria.

Gen	Proteína	Herencia	Clínica
<i>PROP1</i> (OMIM:601538)	Factor nuclear	AR	HCC de inicio en edad variable. Deficiencias de GH, PRL, LH/FSH y ACTH Hipoplasia hipofisaria variable
<i>POU1F1</i> (OMIM:173110)	Factor nuclear	AR, AD	HCC de inicio en edad variable. Deficiencias de GH y PRL Frente prominente, hipoplasia mediofacial y nariz hundida
<i>HESX1</i> (OMIM: 601802)	Factor nuclear	AR, AD	Hipopituitarismo asociado a displasia septoóptica
<i>SOX3</i> (OMIM:313430)	Factor nuclear	LX	Problemas de aprendizaje Hipoplasia hipofisaria anterior y neurohipófisis ectópica. Persistencia del canal craneofaríngeo
<i>OXT2</i> (OMIM:600037)	Factor nuclear	AD	Hipoplasia hipofisaria anterior y neurohipófisis ectópica. Ano/microftalmía. Distrofia de la retina
<i>LHX3</i> (OMIM:600577)	Factor nuclear	AR	Hipopituitarismo con afectación variable de la ACTH. Defectos auditivos. Columna cervical corta y rígida Hipoplasia hipofisaria variable
<i>LHX4</i> (OMIM:602146)	Factor nuclear	AR, AD	Hipopituitarismo con afectación variable de la ACTH. Defectos auditivos. Columna cervical corta y rígida Hipoplasia hipofisaria variable
<i>LEPR</i> (OMIM:601007)	Receptor de citocina	AR	Hipogonadismo central, hipogonadismo e hiperfagia
<i>SOX2</i> (OMIM:184429)	Factor nuclear	AD	Hipopituitarismo variable. Microftalmía. Problemas de aprendizaje Hipoplasia hipofisaria
<i>PROKR2</i> (OMIM:607123)	GPCR	AR, AD	Hipopituitarismo variable asociado con displasia septo- óptica o interrupción del tallo hipofisario
<i>NFKB2</i> (OMIM:164012)	Factor nuclear	AD	Hipopituitarismo variable asociado con inmunodeficiencia, deficiencia variable de ACTH y GH
<i>CHD7</i> (OMIM:608892)	ATP-dpse helicasa	AD	Síndrome de CHARGE con neurohipófisis ectópica y grado variable de deficiencias de LH/FSH y GH
<i>FGFR1</i> (OMIM:136350)	Receptor tirocinasa	AD	Hipogonadismo hipogonadotropo congénito con/sin anosmia asociado a otras deficiencias hipofisarias Displasia septoóptica y neurohipófisis ectópica
<i>FGF8</i> (OMIM:600483)	Factor de crecimiento	AR	Hipogonadismo hipogonadotropo congénito con/sin anosmia asociado a otras deficiencias hipofisarias Holoprosencefalia y agenesia del cuerpo caloso
<i>FOXA2</i> (OMIM:600288)	Factor nuclear	AD	Hipopituitarismo asociado con alteraciones craneofaciales, de tejidos endodérmicos e hiperinsulinismo

Adaptado de Van Trotsenburg et al⁽¹⁾ y Lauffer et al⁽²⁾

ACTH: corticotropina; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; FSH: folitropina; GH: somatotropina; LH: lutropina; LX: ligada a X; GPCR: proteína G acoplada a receptor; PRL: prolactina.

Una vez establecido el diagnóstico, es urgente iniciar el tratamiento sustitutivo, al igual que en el HC primario. Las actuales guías de la European Society for Pediatric Endocrinology establecen las siguientes recomendaciones⁽¹⁾:

1. En las formas graves de HCC (T₄L < 0,38 ng/dL), iniciar tratamiento con 10-15 µg/kg/día de levotiroxina para conseguir una normalización rápida de T₄L.
2. En las formas moderadas, iniciar tratamiento con 5-10 µg/kg/día.
3. El tratamiento con levotiroxina debe iniciarse tras excluir una insuficiencia adrenal o tras iniciar tratamiento con glucocorticoides de coexistir una deficiencia de corticotropina.

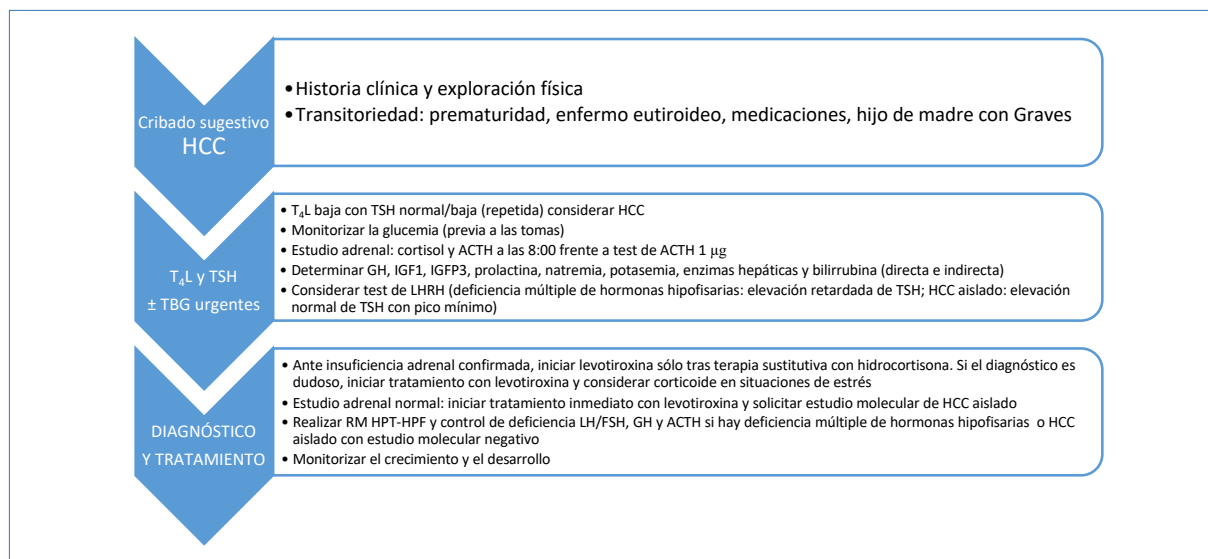


Figura 2. Algoritmo de manejo propuesto ante el cribado neonatal sugestivo de hipotiroidismo congénito central. Adaptado de Van Trotsenburg et al ⁽¹⁾.

Experiencia clínica de un programa de cribado con T₄ y TSH

Cualquier programa de cribado debe tener en cuenta los falsos positivos, pero, sobre todo, los falsos negativos. En un programa de cribado de HCC basado en la determinación conjunta de T₄ y TSH a las 48 horas de vida, como es el nuestro, el principal problema clínico serán los falsos negativos, dada la fisiología del metabolismo tiroideo materno-feto-neonatal.

En 2018 quisimos estimar en lo posible y desde un punto de vista meramente clínico el rendimiento del cribado del HCC en la CAPV. Realizamos un estudio retrospectivo de los HCC seguidos en las consultas de endocrinología infantil de la CAPV entre 1997 y 2018. Incluimos a 18 pacientes con HCC en los que existían datos del cribado neonatal y de su evolución clínica. La incidencia de HCC en ese período fue de 1/22.308 recién nacidos vivos. El cribado neonatal utilizando como punto de corte inferior para T₄ el valor de 6 µg/dL permitió diagnosticar una cuarta parte de los HCC. Todos los HCC estudiados formaban parte de una deficiencia hipofisaria múltiple (≥2 ejes hormonales afectados): el 61% eran varones, la mediana de edad gestacional era de 39 semanas y la mediana de peso al nacer era 3.175 g. En 11 de estos 18 casos, el espectro clínico incluía la insuficiencia suprarrenal, y se consideró su diagnóstico en el primer año de vida determinante de gravedad. En el grupo con insuficiencia suprarrenal, la T₄ media en el cribado fue significativamente menor (insuficiencia suprarrenal: 6 ± 2,8 µg/dL frente a no insuficiencia suprarrenal: 8,9 ± 3,5 µg/dL; U-Mann-Whitney, *p* = 0,03). Todos los casos

con insuficiencia suprarrenal antes del año de vida tuvieron una T₄ en el cribado neonatal ≤ 8 µg/dL, lo que nos hace pensar que la elevación del punto de corte de T₄ actual podría ser trascendente desde un punto de vista clínico ⁽¹⁹⁾.

Sin embargo, modificar el punto de corte inferior de T₄ puede suponer un aumento muy importante de los falsos positivos y, por este motivo, en 2020 nos planteamos estudiar la carga clínica actual ante la detección de un valor de T₄ bajo en el cribado neonatal. Realizamos entonces un estudio retrospectivo (mayo de 2016-mayo de 2020) de todos los neonatos ≥ 33 semanas y/o ≥ 1.500 g remitidos a los servicios de endocrinología infantil de la CAPV, Navarra y Cantabria desde el LNSP por T₄ baja (T₄ < 6 µg/dL). En el período de estudio, se realizaron 105.858 cribados de HC. Se analizaron los positivos por T₄ baja en la segunda determinación en papel de filtro considerados como compatibles con HCC (T₄ baja y TSH baja/normal). Tras la determinación en el suero, los diagnósticos fueron: HCC con T₄L baja y TSH baja/normal, deficiencia de TBG con T₄L y TSH normales, hipertirotropinemia y enfermo eutiroideo. Se remitieron 44 neonatos por T₄ baja: 15 correspondían a HC primarios y 29 casos eran compatibles con HCC. El diagnóstico final de los positivos con sospecha inicial de HCC fue: 15 deficiencias de TBG, 8 HCC, 5 hipertirotropinemias y 1 enfermo eutiroideo. La prevalencia de HCC estimada en este período fue de 1/13.333 cribados ⁽²⁰⁾. El diagnóstico de DTBG no consideramos que suponga un problema clínico, dado que la determinación de T₄L es discriminativa en nuestra experiencia – media de T₄L, 0,7 ± 0,1 en los HCC, y media de T₄L, 1,5 ± 0,4 en la deficiencia de TBG (U-Mann-Whit-

ney, $p < 0,001$)-. Con estos datos y con los del estudio previo realizado en 2018, creemos que la inclusión de la T₄ en el cribado neonatal del HC no supone una sobrecarga asistencial relevante en la actualidad y que la modificación del punto de corte inferior de T₄ mejoraría su rendimiento desde un punto de vista meramente clínico.

Comentarios

La inclusión del cribado del HCC es, sin duda, una de las mejoras necesarias en el cribado neonatal, tal como recomiendan las actuales guías de consenso. El retraso en el diagnóstico del HCC puede suponer para el niño un deterioro neurológico y un riesgo vital. Con la experiencia clínica acumulada en estos años, creemos que la inclusión de T₄ en el cribado neonatal aporta beneficios al permitir diagnosticar a un porcentaje de pacientes con HCC. En nuestro ámbito, elevar el punto de corte de la T₄ en el cribado neonatal creemos que mejoraría la rentabilidad diagnóstica con un incremento asumible de falsos positivos. El uso de otras metodologías en el cribado del HCC requiere, en nuestra opinión, un análisis mucho más amplio.

Agradecimientos

A todas las personas implicadas en el cribado neonatal de HC del País Vasco, Navarra y Cantabria. Gracias a María Chueca, a Laura Bertholt y al resto de colaboradores en los trabajos clínicos arriba referidos^(19,20). Un agradecimiento muy especial a Mercedes Espada Saénz-Torre (Experta en cribado neonatal. Experta asesora de la Ponencia de cribado poblacional de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. Miembro del Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. España) y a Nati Larraondo (Antolaketa eta Informazio-sistemak Osasun Saila – Eusko Jaurlaritzaz) por su ayuda y disponibilidad siempre.

Bibliografía

1. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update. An ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
2. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and management of central congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol* 2021; 12: 686317.
3. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: e297-300.
4. Osakidetza. Dpto. de Salud del Gobierno Vasco. 1 ed. Diciembre de 2009.
5. Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K, Tsubaki J, Fukushi M, Fujita K, et al. Central Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening in Sapporo, Japan (2000-2004): It's prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008; 17: 65-9.
6. Van Lersel L, van Santen HM, Zandwijken GRJ, Zwaveling-Soonawala N, Hokken-Koelega ACS, van Trotsenburg ASP. Low FT4 concentrations around the start of recombinant human growth hormone treatment: predictor of congenital structural hypothalamic-pituitary abnormalities? *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 98-107.
7. Luca Persani L, Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocrine Connections* 2019; 8: R44-54.
8. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol* 2015; 227: R51-71.
9. Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2020.
10. Espada Saénz-Torre M, Peiró Callizo E, Eguileor Gurtubai I. El papel de la Salud Pública como clave del éxito del programa de cribado neonatal en el País Vasco. *Rev Esp Salud Pública* 2020; 94: e202012175.
11. Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, LaFranchi SH. Detecting congenital central hypothyroidism by newborn. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 331-8.
12. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 28: 175-87.
13. Van Tijn DA, de Vijlder JJM, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of con-

- genital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3350-9.
14. Targovnik HM, Scheps KG, Rivolta CM. Defects in protein folding in congenital hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol* 2020; 501: 110638.
 15. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJM et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3370-6.
 16. Strtoek K, Heijboer AC, Bouva MJ, van der Ploeg CPB, Heijnen MA, Weijman G, et al. Critical evaluation of the newborn screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 265-73.
 17. Asakura Y, Tachibana K, Adachi M, Suwa S, Yamagami Y. Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid-stimulating hormone and thyroxine. *Acta Paediatr* 2002; 91: 172-7.
 18. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 829-38.
 19. Grau G, Fernández MC, Artola E, Sarasua A, Lizarralde E, Pintos C, et al. Diagnosis of central congenital hypothyroidism and multiple pituitary deficiencies through a neonatal screening program. *Hormone Research in Paediatrics*. Vienna, Austria: European Society for Paediatric Endocrinology; 2019.
 20. Grau Bolado G, Chueca Guindulain M, Bertholt Zuber ML, Artola Aizalde E, Fernández Ramos C, Sarasua Miranda A, et al. ¿Hipotiroidismo central o déficit de TBG? Lo aprendido de la determinación conjunta de T₄ y TSH en el cribado neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12: (Supl 2): S86-93.

Retos del laboratorio de cribado neonatal en la detección del hipotiroidismo congénito central

Challenges of the newborn screening laboratory in the detection of central congenital hypothyroidism

Rosa M.^a López Galera^{1,2}, Abraham José Paredes Fuentes¹, Ana Argudo Ramírez^{1,2}, José Manuel González de Aledo Castillo^{1,2}, Judit García-Villoria^{1,2,3}

¹ Laboratorio de Cribado Neonatal. Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínic de Barcelona

² IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer)

³ CIBER de Enfermedades Raras, Madrid.

Introducción

Las hormonas tiroideas son fundamentales para un desarrollo cerebral normal, y el hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de deterioro cognitivo que se puede prevenir. El daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y del tratamiento, por lo que los recién nacidos que se detectan e inician tratamiento en los primeros días de vida llegan a alcanzar un cociente intelectual normal o casi normal, reduciendo la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dicha enfermedad. La detección precoz del HC es de interés principal en salud pública y medicina preventiva, y por ello está incluida en los programas de cribado neonatal. Los primeros programas se iniciaron en 1970 y a lo largo de estas décadas han demostrado su eficacia en la historia natural de la enfermedad, contribuyendo, en gran medida, a la mejora en el diagnóstico. La mayoría de los programas de cribado neonatal va orientada a la detección del HC primario basado en una concentración elevada de tirotrópina (hormona estimulante de la tiroides [TSH]) por su gran sensibilidad y especificidad. Actualmente ya se están realizando estrategias dirigidas

no sólo a la detección del HC primario, sino también al HC central (HCC), que puede beneficiarse de un diagnóstico temprano. El mejor marcador para el HCC sería la tiroxina libre (T₄L), pero, al no disponer de este marcador para su análisis en la sangre seca, su detección se basa en la tiroxina total (T₄t), donde concentraciones disminuidas de T₄t llevan a sospechar HCC. Se han descrito en la bibliografía resultados de programas de cribado neonatal para el HCC con un significativo número de casos de falsos positivos y varios falsos negativos. Entre diversas causas para falsos positivos está la deficiencia de tiroglobulina (TGB), que produce una disminución de T₄t en combinación con una TSH normal. El reto de los laboratorios de cribado neonatal en la detección del HCC está en optimizar las estrategias aplicando distintos puntos de corte y algoritmos de decisión con el objetivo de disminuir la tasa de falsos positivos, así como evitar en lo máximo posible los casos de falsos negativos.

Hipotiroidismo congénito

El HC se define como la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, causada por una producción deficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo ⁽¹⁾. El HC puede ser permanente o transitorio. El HC permanente se clasifica en tres grandes grupos ⁽²⁾:

Correspondencia:

Rosa M^a López Galera
Servicio de Bioquímica y Genética Molecular
Hospital Clínic de Barcelona, rmlopez@clinic.cat

- **Primario o tiroideo:** la causa está en la propia glándula tiroidea.
- **Hipotalámico-hipofisario o central:** el trastorno está localizado en la hipófisis, produciéndose un déficit de TSH, o en el hipotálamo, generándose en este caso una disminución de la producción de hormona liberadora de tirotropina.
- **Periférico:** se debe a una resistencia generalizada de los tejidos diana a las hormonas tiroideas.

Hipotiroidismo congénito central

El HCC se considera una patología de gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, debido a una falta de precisión de los parámetros clínicos y bioquímicos empleados para su diagnóstico y manejo^(3,4). El HCC se produce por una estimulación insuficiente de la tiroides debido al funcionamiento alterado del eje hipofisario y/o hipotalámico^(3,4).

Diversos estudios muestran que la mitad de los casos de HCC presentan un carácter leve no asociado con un mayor riesgo de daño cerebral. Sin embargo, algunos HCC pueden ser moderados e incluso graves, con sintomatología variable, desde una clínica inespecífica o asintomática o retraso en el crecimiento, hasta afectación del desarrollo neurológico⁽⁵⁾. En estos casos, un diagnóstico temprano

no podría mejorar la calidad de vida del paciente y, por tanto, evitar daños irreversibles^(3,6).

El HCC puede deberse a causas genéticas o ser adquirido, mientras que su curso puede ser transitorio o permanente⁽⁷⁾ (Tabla 1):

Tras su diagnóstico confirmatorio, es importante iniciar la intervención terapéutica inmediatamente para restaurar el nivel de las hormonas tiroideas y facilitar así el desarrollo neurocognitivo normal del niño. Se estima que para evitar el desarrollo de cretinismo en formas graves de HCC, el tratamiento con levotiroxina ha de iniciarse antes de la sexta semana de vida. La frecuente asociación del HCC con otras deficiencias de hormonas hipofisarias e insuficiencia suprarrenal y la complejidad de la patología hacen necesaria la sospecha clínica ante cualquier posible indicio de ella^(3,4,6).

Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en el mundo

El cribado neonatal para el HC se inició en los años setenta a nivel mundial y, desde entonces, ha sido la prueba de referencia para diagnosticar de manera precoz esta patología, consiguiendo reducir significativamente las secuelas neurológicas derivadas de ella.

Antes de la llegada de los programas de cribado neonatal, el HC se diagnosticaba de forma tardía y

Tabla 1. Hipotiroidismo congénito central.

Hipotiroidismo congénito central		
Hipotiroidismo congénito central (hipotalámico-hipofisario)	Deficiencia de hormona liberadora de tirotropina	Adquirida o esporádica
	Alteraciones en inmunoglobulinas ligadas al cromosoma X	Genética: genes miembro 1 superfamiliar/ <i>GSF1</i>
	Deficiencia aislada de tirotropina	Adquirida o esporádica Genética: genes <i>IGSF1</i> , genes <i>TRH-R</i> , subunidades β <i>TSH</i>
	Deficiencia de tirotropina combinada con alteraciones de otras hormonas adenohipofisarias (panhipopituitarismo)	Adquirido o esporádico Genético, genes: <ul style="list-style-type: none"> • <i>POUF1</i>: <i>TSH, GH, PRL</i> • <i>PROP1</i>: <i>TSH, GH, PRL, LH, FSH</i> • <i>LHX3</i>: <i>TSH, GH, PRL, LH, FSH</i> • <i>LH4</i>: <i>TSH, GH, PRL, LH, FSH, ACTH</i>

a través de la clínica. La incidencia de la enfermedad previa a la aplicación del cribado neonatal oscilaba entre 1:7.000-1:10.000, aumentó hasta 1:3.000-1:4.000 tras su instauración y en la actualidad se sitúa entre 1:1.400-1:2.800.

En Europa, la estrategia más utilizada en el cribado es la determinación primaria de la TSH basada en una especificidad mayor en la detección del HC. La mayor sensibilidad de las técnicas de medición de la TSH actualmente empleadas y el ajuste de los puntos de corte hacen que su tasa de falsos negativos y falsos positivos sea notablemente menor⁽⁸⁾. No obstante, en los Países Bajos se aplica la combinación de TSH + T_{4t} + TGB para detectar tanto el HC primario como el HCC. En cambio, en Norteamérica, Australia y Asia, la determinación primaria de T_{4t} es la que se utiliza más, aunque muchos programas de cribado han empezado a reevaluar su estrategia y algunos han modificado su abordaje diagnóstico para decidir si su objetivo es detectar casos sólo de HC primario o bien casos de HC primario y otros trastornos tiroideos. Este hecho se debe, en parte, a que el objetivo más importante del cribado neonatal es detectar a niños con HC primario. En todas las comunidades autó-

nomas de España, la detección precoz del HC se lleva a cabo mayormente por medición primaria de la TSH, excepto en tres (País Vasco, Cantabria y Navarra), que utilizan la estrategia combinada de TSH y T_{4t} para la detección conjunta del HC primario y el central.

Aunque inicialmente la prevalencia para el HCC se estimó en 1:100.000 recién nacidos, en la actualidad diversas investigaciones clínicas ponen de relieve la importancia de la incipiente incidencia, que se cree subestimada, y se obtienen incidencias de 1:16.000-1:20.000 recién nacidos en los nuevos programas de cribado en los que se incluyen determinaciones múltiples^(9,10).

Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito central

Los programas de cribado neonatal que incluyen la detección del HCC además de la del HC primario utilizan la combinación de los dos marcadores, TSH y T_{4t}, en diferentes estrategias⁽¹¹⁾ (Tabla 2). Las primeras semanas de vida del recién nacido son fundamentales en la detección e instauración del trata-

Tabla 2. Programas de Cribado Neonatal para HCC.

País	Estrategia de sangre en papel	Período de días de vida recién nacido	Valores de referencia
Italia ¹⁹ (programa regional del noroeste)	T _{4t} +TSH	3-5 días	T _{4t} < 40 nmol/L
Japón ¹³⁻¹⁵ (programa regional de Sapporo)	T _{4L} +TSH	4-6 días	T _{4L} < 0,5 ng/dL (1. ^a M) T _{4L} < 1,0 ng/dL (2. ^a M)
España ¹⁸ (programa regional del País Vasco, Cantabria y Navarra)	T _{4t} +TSH	48 horas	T _{4t} ≤ 6 µg/dL
Argentina ¹⁰ (programa regional piloto)	T _{4t} +TSH	2-7 días	T _{4t} ≤ 4,5 µg/dL
Estados Unidos ¹⁷ (programa regional varios estados)	T _{4t} +TSH T _{4t} (1. ^a) + TSH (2. ^a)	1 semana a 1 mes de vida	Varios <i>cutoff</i>
Estados Unidos ²⁰ (programa regional del noroeste)	T _{4t} (1. ^a) + TSH (2. ^a)	1-2 días (1. ^a M) 10-14 días (2. ^a M)	T _{4t} < percentil 10
Israel ²¹ (programa nacional)	T _{4t} (1. ^a) + TSH (2. ^a)	48-72 horas	T _{4t} < percentil 10
Países Bajos ²²⁻²⁴ (programa nacional)	T _{4t} (1. ^a) + TSH/TGB (2. ^a)	4-7 días	T _{4t} ≤ 3SD y TGB > 40 nmol/L T _{4t} < 1.6 SD y ratio T _{4t} /TGB ≤ 17

1.^a M: primera muestra; 2.^a M: segunda muestra; T_{4L}: tiroxina libre; T_{4t}: tiroxina total; TSH: tirotrópica; TGB: tiroglobulina.

miento de las formas moderadas y graves del HCC, que se presenta normalmente con concentraciones disminuidas de T_{4t} y bajas o normales de TSH.

Las técnicas de laboratorio actuales para la detección en muestra de sangre seca en papel de la TSH y la T₄, entre las cuales se incluyen el inmunoensayo enzimático y el fluoroinmunoensayo, han mejorado notablemente en los últimos años y han adquirido el potencial para una mejor diferenciación entre los valores normales y anormales de TSH y T_{4t}, aunque la sensibilidad y la especificidad son mayores para la TSH que para la T_{4t} ⁽¹²⁾.

Estrategia de determinación primaria combinada de TSH y T₄

Este método se basa en la determinación de TSH y T_{4t} en todas las muestras de sangre de talón mediante dos técnicas distintas, ya que, si se utiliza un mismo reactivo con anticuerpos para ambas hormonas, disminuye mucho la sensibilidad para ambas. Con esta estrategia se detecta tanto el HC primario como el HCC.

La T_{4t} resulta una determinación menos sensible que la T_{4L} para evaluar el hipotiroidismo, debido a que está influenciada por las concentraciones de TGB y triyodotironina, aumentando el número de falsos positivos (deficiencias congénitas de TGB). El problema de la determinación de T_{4L} radica en la dificultad técnica que tiene su cuantificación debido a la necesidad de una mayor cantidad de sangre que la que se puede aislar de la toma de muestra obtenida en papel de filtro, lo que condiciona que la muestra del paciente debería ser de suero para poder analizarla. Actualmente, la determinación de TSH y T_{4L} en la misma muestra de sangre sólo está instaurada y disponible en una zona geográfica de Japón por métodos de enzaimmunoensayo adaptados para la T_{4L}, con una tasa de falsos positivos y falsos negativos inferior que la de los programas de cribado neonatal que utilizan la T_{4t} para la detección del HCC, con una incidencia global en este programa de aproximadamente 1 en cada 31.000 neonatos ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Un resultado de T_{4t} bajo, junto con una TSH baja, plantea un diagnóstico diferencial de HCC, deficiencia de TGB o síndrome del enfermo eutiroideo, que se dan en prematuros o recién nacidos de bajo peso al nacer por inmadurez hipotalámica; los dos últimos pueden ser falsos positivos del cribado y, por otro lado, pueden ser falsos negativos si el límite de decisión de la T_{4t} no está bien establecido ^(10,16-18).

En España hay 17 comunidades autónomas y 15 laboratorios de cribado neonatal; esta estrategia se

aplica en los programas de cribado neonatal de las comunidades autónomas del País Vasco, Navarra y Cantabria por técnicas de inmunoensayos para las dos determinaciones. Se realiza la determinación de TSH y T_{4t} aplicando distintos puntos de corte en función de si se detecta HC primario o central ⁽¹⁸⁾.

Estrategia de determinación primaria de T₄ con ampliación posterior de TSH

Es la estrategia más utilizada fuera del continente europeo para la detección de HC primario y central, sobre todo en Estados Unidos ^(17,20) e Israel ⁽²¹⁾; consiste en la determinación inicial de la T_{4t} con medición adicional de la TSH en los pacientes en los que las concentraciones de T_{4t} detectadas se hayan encontrado por debajo del límite inferior determinado por el laboratorio correspondiente. Con esta estrategia se van a detectar, como en la anterior, las deficiencias de TGB que cursan con valores bajos de T_{4t}, la incidencia de las cuales oscila entre alrededor de 1:5.000-10.000 y 1:50.000, respectivamente, lo que va a comportar una elevada tasa de falsos positivos ⁽¹⁷⁾.

Estrategia de determinación primaria de T₄ con ampliación de TSH y TGB

Los algoritmos de cribado neonatal de algunos países, como los Países Bajos, incluyen la determinación inicial primaria de T_{4t} con el método adicional de la TSH y la TGB en la misma muestra de sangre en los casos en los que la T_{4t} se encuentre por debajo del límite inferior de normalidad establecido por cada laboratorio. Lo que permite este protocolo es calcular la ratio T_{4t}/TGB como medida indirecta de la concentración de T_{4L}, aproximación fiable y muy sensible, y detectar de manera eficaz el HC primario, al mismo tiempo que ha supuesto una mejora de la eficacia del diagnóstico de HCC junto con una reducción de los falsos positivos tanto en caso de hipotiroxinemia como de hipertiroxinemia. Con esta estrategia, la eficacia de la detección del HCC se ha triplicado, y se ha objetivado que el HCC alcanza una prevalencia mucho mayor de lo que se estimaba, alcanzando 1:16.000-1:21.000 recién nacidos ⁽²²⁻²⁴⁾.

Retos del laboratorio de cribado neonatal en la detección del hipotiroidismo congénito central

El reto de los laboratorios de cribado neonatal en la detección del HCC está en optimizar las estrategias aplicando distintos puntos de corte y algoritmos de decisión con el objetivo de disminuir la

tasa de falsos positivos, así como evitar en lo máximo posible los casos de falsos negativos.

Un estudio reciente incide en la importancia de establecer diferentes intervalos de referencia para la T₄t en muestras de sangre en papel para cribado neonatal en función de la edad gestacional y/o el peso para reducir la tasa de falsos positivos y falsos negativos, aunque se necesitarían más estudios con muestras poblacionales más grandes para poder establecer intervalos correctos ⁽²⁵⁾.

La estrategia adoptada en los Países Bajos mediante la detección de tres marcadores, como la TSH, la T₄t y la TGB, en su programas de cribado neonatal para el HC ha demostrado reducir la tasa de falsos positivos, pero no está exenta de evitar casos de falsos negativos ⁽²²⁻²⁴⁾; por otro lado, la determinación de tres marcadores supone una complejidad y un alto coste para el programa en relación con el coste-beneficio.

El mejor marcador para el HCC sería la T₄L; el problema de la determinación de la T₄L radica en la dificultad técnica que tiene su cuantificación debido a la necesidad de una mayor cantidad de sangre que la que se puede aislar de la toma de una muestra obtenida en papel de filtro, lo que condiciona que la muestra del paciente debería ser de suero; sin embargo, el programa de cribado neonatal para el HC que se realiza en Japón utiliza la estrategia de detección simultánea de TSH y T₄L en la sangre en papel mediante un método de enzaimunoensayo con unos resultados óptimos y más eficaces que cuando utilizaba sólo la estrategia con TSH, identificando de esta forma tanto los HC primarios como los de origen central, con una tasa muy baja de falsos positivos y sin apenas falsos negativos ⁽¹³⁻¹⁵⁾. En nuestro país, en la última ponencia de cribado del HC por parte del Ministerio de Sanidad celebrada en septiembre de 2020, se recomienda la detección del HCC en los programas de cribado neonatal de HC.

Es necesario plantear como uno de los retos del laboratorio de cribado neonatal líneas de investigación para que en un futuro inmediato se desarrollen técnicas para la detección de la T₄L en muestras de sangre en papel que mejorarían la sensibilidad/especificidad de la detección del HCC y que podrían aplicarse a todos los programas de cribado neonatal de HC.

Bibliografía

1. Rodríguez A, Chueca MJ, Alija M, Ares S, Moreno JC, Rodríguez-Arno MD. Diagnosis and follow-up of patients with congenital

hypothyroidism detected by neonatal screening. *An Pediatr* 2019; 90: 250. e1-250.e8.

2. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008.
3. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 225-37.
4. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect* 2019; 8: 44-54.
5. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 297-300.
6. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Roher T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 Consensus Guidelines Update-an ENDO-European reference Network Initiative Endorsed by the European Society for pediatric Endocrinology ante the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
7. García M, Moreno JC. Hipotiroidismo congénito central: nuevos fenotipos, nuevos genes. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4: 57-69.
8. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Amouzegar A, Mojarrad M, Ajang N, et al. Worldwide recall rate in newborn screening programs for congenital hypothyroidism. *Int J Endocrinol Metab* 2017; 15: e55451.
9. Rodríguez A, Sanz M, Dulín E, Rodríguez-Arno MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8: 47-61.
10. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, et al. Pilot neonatal screening program for central congenital hypothyroidism: evidence of significant detection. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 274-80.
11. Lauffer P, Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Boelen A, van Trotsenburg ASP. Diagnosis and management of central congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 1-16.

12. 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. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80-103.
13. Fujiwara F, Fujikura K, Okuhara K, Tsubaki J, Fukushi M, Fujita K, et al. Central congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Sapporo, Japan (2000-2004): its prevalence and clinical characteristics. *Clin Pediatr Endocrinol* 2008; 17: 65-9.
14. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 829-38.
15. Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Yamagami Y. Overall usefulness of newborn screening for congenital hypothyroidism by using free thyroxine measurement. *Endocr J* 2014; 1: 1025-30.
16. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr* 2010; 156: 990-3.
17. Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, Lafranchi SH. Detecting congenital central hypothyroidism by newborn screening: difficulty in distinguishing from congenital thyroxine-binding globulin deficiency. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 331-8.
18. Grau G, Fernández M, Artola E, Sarasua A, Lizarralde E, Pintos C, et al. Diagnosis of central congenital hypothyroidism and multiple pituitary deficiencies through a neonatal screening program. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: P2-79.
19. Zamboni G, Zaffanello M, Rigon F, Radetti G, Gaudino R, Tato L. Diagnostic effectiveness of simultaneous thyroxine and thyroid stimulating hormone screening measurements. Thirteen years' experience in the Northeast Italian screening programme. *J Med Screen* 2004; 11: 8-10.
20. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH, Bauer AJ, Hawkes CP. Newborn screening in the US may miss mild persistent hypothyroidism. *J Pediatr* 2018; 192: 204-8.
21. Tenenbaum-Rakover Y, Almashanu S, Hess O, Admoni O, Hag-Dahood Mahameed A, Schwartz N, et al. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2015; 25: 292-9.
22. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3370-6.
23. Stroek K, Heijboer AC, Bouva MJ, van der Ploeg CPB, Heijnen MA, Weijman G, et al. Critical evaluation of the newborn screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: 265-73.
24. Stroek K, Heijboer AC, van Veen-Sjine M, Boch AM, van der Ploeg CPB, Zwaveling-Soonawala N, et al. Improving the Dutch newborn screening for central congenital hypothyroidism by using 95% reference intervals for thyroxine-binding globulin. *Eur Thyroid J* 2021; 10: 222-9.
25. Hijman AI, Konrad D, Fingerhut R. Determining reference ranges for total T₄ in dried blood samples for newborn screening. *Int J Neonatal Screen* 2020; 6: 1-14.

Thyroid function in 509 premature newborns below 31 weeks of gestational age: evaluation of a screening protocol

Función tiroidea en 509 recién nacidos prematuros con una edad gestacional de menos de 31 semanas: evaluación de un protocolo de cribado

Ariadna Campos Martorell

*Attending physician in the Paediatric Endocrinology Unit. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Adjunct lecturer in Paediatrics. Universitat Autònoma de Barcelona*

Introduction

Thyroid hormones are essential for the growth and development of the central nervous system, as well as for bone, pulmonary and cardiac maturation throughout foetal and neonatal life⁽¹⁻³⁾.

Preterm neonates show lower levels of thyroid hormones as compared to term neonates, in proportion to their degree of prematurity⁽⁴⁾. The immaturity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the influence of pathology and the therapeutic measures make these infants prone to thyroid dysfunction^(5,6).

Hypothyroxinemia of prematurity (HOP) refers to low levels of free T₄ (FT4), generally without elevation of TSH (thyroid stimulating hormone)^(4,7,8). This condition is difficult to differentiate from central hypothyroidism and from non-thyroidal illness syndrome. Although in preterms with HOP low thyroid hormone levels have been related to a worse neurodevelopmental outcome, a causal relationship has not been clearly established, as it is difficult to adjust for other comorbidities present in this population⁽⁹⁻¹²⁾.

On the other hand, some preterm neonates and especially those with low birth weight (LBW) present congenital hypothyroidism (CH) with delayed elevation in serum TSH levels^(5,13,14). The immaturity of the hypothalamic-pituitary axis, iodine overload due to some procedure, drugs and acute non-thyroidal illness can contribute to the elevation of TSH and its later occurrence in time^(5,15,16). This CH will be transient in the majority of infants but it could be permanent in some cases. Moreover, it is unclear whether treatment with levothyroxine is necessary for milder elevations of TSH⁽¹³⁾.

Although the incidences of permanent CH and central hypothyroidism are similar in preterm and term newborns, these disorders can be missed in congenital hypothyroidism screening performed using only TSH determination in a dried blood spot test taken at 48-72 hours of life, due to the aforementioned pattern of delayed TSH rise. Accordingly, guidelines of the European Society for Paediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology recommend a second screening for preterm neonates, low or very low birth weight neonates, and ill and preterm neonates admitted to the neonatal intensive care unit (NICU)¹⁷. The utility of the second screening, its optimal timing, whether it measures TSH alone in dried blood spot or TSH and FT4 (free thyroxine) in serum sample, the TSH cutoffs to be used, and the need to start replacement therapy still remain subjects of active debate⁽¹⁸⁾.

Correspondencia:

Ariadna Campos Martorell
Médico Adjunto de la Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

The Neonatal Screening Programme of Catalonia centralizes all the birth centres throughout Catalonia and only mandates a TSH determination in dried blood spot; currently it does not require a routine second sample of preterm neonates or LBW neonates. Therefore, thyroid function screening (TFS) based on the measurement of serum TSH and FT4 has been implemented in our tertiary hospital NICU for preterm neonates born below 31 weeks of gestational age (GA). This protocol has been conducted in addition to routine congenital hypothyroidism screening in dried blood spot.

The aims of the present study were: first, to determine the incidence of thyroid dysfunction detected by the application of this protocol in preterm neonates below 31 weeks of GA and, second, to describe the follow-up of the treated patients at reassessment. In addition, the thyroid function of preterm neonates with low weight for gestational age was evaluated separately.

Methods

Serum TSH and free thyroxine (FT4) determinations were performed during the second week of life in neonates below 31 weeks. Patients with abnormal TFS (FT4<0.8 ng/dL and/or TSH>5 mU/L) were followed up with repeated tests until normal levels were reported. Patients with TSH level >12 mU/L, persistently elevated TSH 5-12 mU/L and/or persistently low FT4 below 0.8 ng/dl were started on levothyroxine after confirmation and taking into account the patient's clinical condition and the preceding TFS. Oral levothyroxine replacement was administered at 4-6 mcg/kg/day for HOP and 10-15 mcg/kg/day for CH^(7,17,20). Patients who were still on levothyroxine at 3 years of age were re-evaluated, and those who still showed thyroid dysfunction after three weeks without levothyroxine were assessed with a genetic study for thyroid dysmorphogenesis with Next Generation Sequencing.

Results

A total of 509 neonates were included. The median (IQR) of gestational age at birth was 28 weeks (26.4, 29.4) and the newborns' birth weight was 1000g (800, 1230). The distribution by weeks of GA was: 23 (n=3), 24 (n=30), 25 (n=54), 26 (n=59), 27 (n=94), 28 (n=91), 29 (n=91) and 30 (n=87). Fifty-six neonates (11%) were LBW. A total of 687 TFS were performed. It was necessary to repeat 104 samples due to abnormal values (n=58) or an insufficient sample (n=46).

Thyroid dysfunction was detected in 170 neonates (33%); congenital hypothyroidism (CH):20 (3.9%)

[typical CH:1; delayed TSH CH:19]; hypothyroxinemia of prematurity (HOP):15(2.9%); and transient hyperthyrotropinemia:135. Twenty-one neonates (4.1%) were treated (20 for CH and 1 for HOP).

Twenty preterm neonates were diagnosed with congenital hypothyroidism (1 typical and 19 with delayed TSH rise) with median (IQR) TSH levels of 25.9 (16.8,42) mU/L and mean±SD FT4 levels of 1.0±0.3 ng/dL. Remarkably, 11 out of the 20 patients received an iodine overload due to routine procedures (intestinal surgery, lumbar puncture and surgical closure of ductus arteriosus). Seven patients were LBW. It should be highlighted that all patients with delayed TSH rise presented TSH levels above 5 mU/L at the first TFS (14 patients between 13-20 mU/L and 5 patients between 5 and 12 mU/L). In relation to the Neonatal Screening Programme, all neonates were tested at a median (IQR) of 4^(3,13) days of life. Three patients showed TSH above 10 mU/L in the first dried spot sample. One patient was diagnosed with typical CH because he showed TSH levels of 18.6 mU/L in the dried spot sample and TSH levels of 66 mU/L in the serum sample. Two other patients showed TSH levels in the first sample of 13.6 and 13.2 mU/L, but displayed normal TSH levels in the second blood spot sample.

At re-evaluation after more than 3 years of follow-up, three patients were finally diagnosed with permanent CH and still need treatment with levothyroxine. One patient was diagnosed with Williams syndrome, another one with Down syndrome and the last one was diagnosed with probable thyroid dysmorphogenesis. A variant of unknown significance (VUS) in heterozygosity c.2654G>A, (p.Arg885Gln) in exon 20 was found in the *DUOX2* gene.

Fifty-six patients (11%) were LBW. These neonates were two weeks GA older than those preterm neonates born with adequate birth weight for gestational age (ABW) (p<0.001). LBW neonates presented TSH levels at first and second TFS higher than those of ABW neonates. However, no statistically significant differences were found for FT4 levels between those groups. Of the LBW neonates, only one was finally diagnosed with permanent CH corresponding to the newborn with Williams syndrome.

Fifteen neonates presented HOP during the second week of life (median [IQR] 15 [9,17] days) with TSH median (IQR) levels of 2 (1.3-3.6) mU/L and FT4 mean levels of 0.68±0.1 ng/dl. Two neonates with HOP were LBW. Only one patient (26 weeks of GA, TSH 2.1 mU/L, FT4 0.41 ng/dl) was treated with levothyroxine at 15 days of life while suffering a septic shock. On follow-up: 10 patients had the

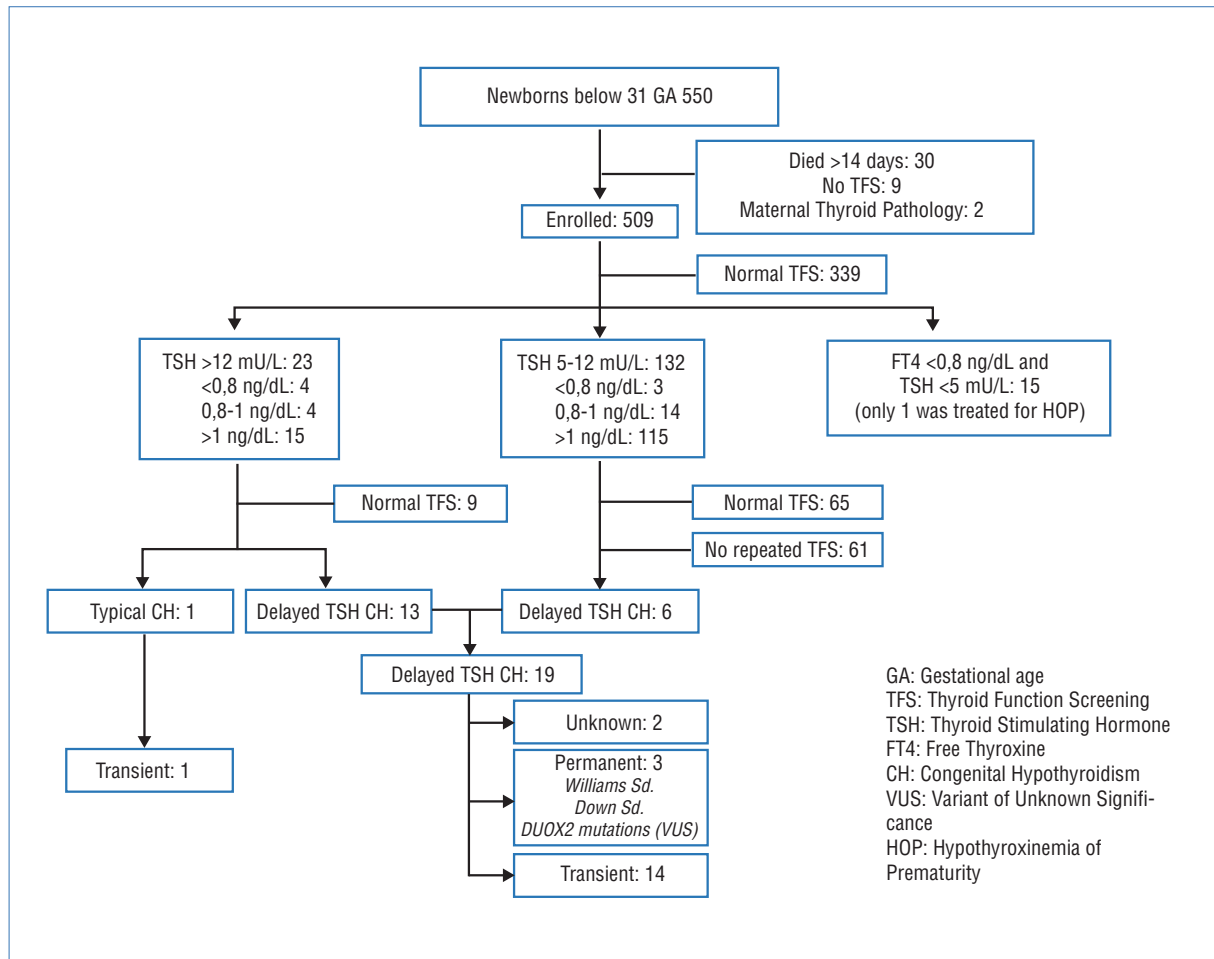


Figure 1. Flowchart of thyroid function screening results of premature newborns.

following TFS with normal levels, two patients had died and in two patients TFS was not repeated. Flowchart of thyroid function screening results are shown in Figure 1.

In conclusion this protocol was able to detect thyroid dysfunction in preterm neonates that were not detected by the application of the current programme based on TSH determination in whole-blood. Preterm neonates, especially of lower gestational age, low birth weight or those having had an iodine overload show a risk of thyroid dysfunction during a critical period of brain development, and therefore a TFS with serum TSH and FT4 is proposed. The second week of life seems to be an appropriate time and this TFS does not involve an extra blood test as it is performed at the same time as a routine blood test. CH seems to resolve spontaneously in a few months in the great majority of preterm neonates, but in some cases replacement treatment could be needed. There is a critical need for specific guidelines regarding the

follow-up and reevaluation of transient CH, especially in preterm neonates.

References

1. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1768–77.
2. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1996 Jan;39(1):142–5.

3. Ares Segura S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):13–22.
4. LaFranchi SH. Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(June):1–9.
5. Kaluarachchi DC, Colaizy TT, Pesce LM, Tansey M, Klein JM. Congenital hypothyroidism with delayed thyroid-stimulating hormone elevation in premature infants born at less than 30 weeks gestation. 2016;37(3):277–82.
6. Lafranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: Better the second time around. *J Pediatr.* 2014;164(6):1259–61.
7. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar J, Salcedo S, et al. Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007 Dec;20(12):1269–80.
8. Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2006;82(12):797–802.
9. van Wassenaer AG, Kok JH. Trials with Thyroid Hormone in Preterm Infants: Clinical and Neurodevelopmental Effects. *Semin Perinatol.* 2008;32(6):423–30.
10. La Gamma EF, van Wassenaer AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, et al. Phase 1 Trial of 4 Thyroid Hormone Regimens for Transient Hypothyroxinemia in Neonates of 28 Weeks' Gestation. *Pediatrics.* 2009;124(2):e258–68.
11. Hollanders JJ, Israëls J, Van Der Pal SM, Verkerk PH, Rotteveel J, Finken MJJ, et al. No association between transient hypothyroxinemia of prematurity and neurodevelopmental outcome in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4648–53.
12. van Wassenaer-Leemhuis A, Ares S, Golombek S, Kok J, Paneth N, Kase J, et al. Thyroid Hormone Supplementation in Preterm Infants Born Before 28 Weeks Gestational Age and Neurodevelopmental Outcome at Age 36 Months. *Thyroid.* 2014;24(7):1162–9.
13. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: Incidence, diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):395–402.
14. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased Congenital Hypothyroidism Detection in Preterm Infants with Serial Newborn Screening. *J Pediatr.* 2019 Apr 1;207:220–5.
15. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2014;164(6):1296–302.
16. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(1):3–14.
17. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update - An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387–419.
18. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal Timing of Repeat Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Preterm Infants to Detect Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation. 2018.

Propuesta de programa de detección precoz de alteraciones de la función tiroidea en niños prematuros durante el período neonatal

Proposal for a programme for the early detection of thyroid function disorders in premature infants during the neonatal period

Susana Ares Segura¹, Paula Casano-Sancho² y María Chueca Guindulain³,
en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología
Pediátrica (SEEP)

¹ Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

² Sección de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

³ Sección de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Resumen

El programa de cribado o detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances logrados en pediatría. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo y la maduración cerebral, que continúan en la etapa neonatal. Las alteraciones de la función tiroidea en niños prematuros y con bajo peso en los primeros meses de vida originan lesiones irreversibles en el sistema nervioso central y son una de las causas más frecuentes y evitables de retraso mental. El diagnóstico en el período neonatal es difícil, por lo que requiere estudio analítico para poder efectuar el tratamiento adecuado.

La relevancia de este problema justifica su difusión a todas las áreas de pediatría. El objetivo principal es evitar el daño cerebral en estos pacientes. Otros aspectos para optimizar el desarrollo adecuado de estos niños con todos los controles periódicos necesarios y lograr la inclusión del diagnóstico de las alteraciones tiroideas durante la estancia en unida-

des neonatales y en los primeros meses de vida precisan implementar los recursos de los centros sanitarios y continuar avanzando según los conocimientos actuales.

En el presente documento nos centraremos en el cribado de los recién nacidos pretérmino (<32 semanas de gestación) o con muy bajo peso para la edad gestacional (1.000-1.500 g, muy bajo peso al nacer, o <1.000 g, peso extremadamente bajo al nacer) y la protocolización de la evaluación de la función tiroidea en prematuros.

Actualizamos los procedimientos diagnósticos, las pruebas imprescindibles y complementarias requeridas, la etiología y los diagnósticos diferenciales en esta patología.

Palabras clave: Bajo peso. Cribado neonatal. Detección precoz. Función tiroidea. Hipotiroidismo congénito. Hormona estimulante de la tiroides. Prematuros. T₄ libre

Introducción

En los recién nacidos prematuros y de bajo peso podemos encontrar con frecuencia alteraciones tiroideas, como la elevación tardía de la tirotrópina

Correspondencia:
Susana Ares Segura
Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España.

(TSH), la elevación transitoria de la TSH o la hipotiroxinemia. Estas alteraciones pueden ser transitorias o permanentes ⁽¹⁾.

La incidencia del hipotiroidismo congénito (HC) ha aumentado y se sitúa en torno a 1:1.400-1:1.700 de los recién nacidos vivos ⁽²⁾. En los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de hipotiroidismo en los recién nacidos pretérmino que podría ser incluso mayor que los recién nacidos a término, que llega a 1 de cada 400 recién nacidos prematuros. Es difícil afirmar si este aumento es real o se debe a una mayor detección de casos de formas moderadas o transitorias.

Entre las causas de dicho incremento se encuentran la disminución ⁽³⁾ en los niveles de corte de la TSH en el cribado neonatal, la mayor supervivencia de los niños prematuros ⁽³⁾ y las estrategias para la detección de HC en los recién nacidos pretérmino. Existen diversos métodos de cribado; en la mayoría de los programas en España se incluye la TSH en papel de filtro, otros programas determinan la tiroxina T₄ (total) en papel de filtro y según su valor determinan la TSH, y hay programas que miden ambas de forma simultánea (TSH y T₄).

Problemas específicos en el niño prematuro y de muy bajo o extremadamente bajo peso

Elevación tardía de la tirotrópina

Los pacientes prematuros (recién nacidos pretérmino) pueden presentar una elevación tardía de la TSH, y las concentraciones de TSH están dentro del rango del cribado neonatal. Hasta un 5-10% de los recién nacidos con bajo peso o muy bajo peso con HC podría tener un cribado normal a las 48 horas ⁽⁴⁾.

Sobre la elevación tardía de la TSH en los prematuros, existe desconocimiento y se debate sobre si se

trata de una forma transitoria por inmadurez del eje o bien son formas moderadas de HC permanentes.

Al respecto, existen recomendaciones internacionales para la detección del HC.

Se han publicado datos tras la implementación de programas específicos de reevaluación de función tiroidea en recién nacidos pretérmino ⁽⁵⁻⁷⁾.

Dada la alta incidencia de alteraciones en estos pacientes y la posible repercusión en su evolución, parece razonable recomendar realizar una reevaluación de la función tiroidea y hacer seguimiento, dado que actualmente se desconoce la repercusión a largo plazo de la detección o el tratamiento en estos casos.

Elevación transitoria de la tirotrópina

La hipertirotrópinemia transitoria puede deberse a diferentes factores: enfermedad tiroidea materna (fármacos antitiroideos, traspaso de anticuerpos-TRAB maternos), mutaciones (mutación heterocigota en DUOX-2 o en el receptor de la TSH), exposición prenatal/posnatal a un exceso de yodo (povidona yodada, contrastes yodados), zonas con déficit de yodo o relacionadas con la situación de gravedad o utilización de fármacos descritos en la tabla 1 ⁽¹⁾.

En los últimos años, la mejora en los tratamientos y el manejo de la enfermedad perinatal (esteroides prenatales, ventilación no invasiva, menor uso de medicamentos, etc.) ha disminuido la incidencia de la hipotiroxinemia del prematuro y la hipertirotrópinemia tardía en los prematuros extremos ⁽⁸⁾.

La elevación persistente, pasadas las dos primeras semanas de vida, de la TSH > 10 mU/L, o la T₄ libre < 0,8 ng/dl son criterios para su tratamiento, reconocidos en la mayoría de los consensos. Los valo-

Tabla 1. Medicamentos y fármacos utilizados en neonatología que influyen en la función tiroidea.

Acción	Fármaco
Disminuyen o aumentan la secreción de la hormona tiroidea	Dopamina Glucocorticoides Octreótido
Disminuyen la secreción de la TSH	Yodo en la piel Contrastes yodados
Disminuyen la concentración de la TBG	Glucocorticoides
Desplazan del sitio de unión a las proteínas	Furosemida
Aumentan el metabolismo hepático	Fenobarbital, Fenitoína

TBG: globulina fijadora de tiroxina; TSH: tirotrópina.

res intermedios de TSH entre 6 y 10 mU/L son más controvertidos y dependen de diversos factores; por tanto, el tratamiento será consensuado entre el médico y los padres. En el recién nacido, la persistencia de TSH > 10 mU/L tras el mes de vida, según el consenso publicado por la European Thyroid Association⁽⁸⁾, sería subsidiario de tratamiento hasta los 3 años, con reevaluación posterior. Se recomienda realizar pruebas de imagen (ecografía o gammagrafía ¹³¹I o ⁹⁹Tc) para definir si existe una anomalía estructural que apoyara el diagnóstico de HC permanente. La identificación de alteraciones genéticas asociadas a esta hipertirotropinemia también ayuda a tomar la decisión de tratamiento y a prever la historia natural de la enfermedad.

Hipotiroidismo del prematuro

Los recién nacidos prematuros presentan con mayor frecuencia hipotiroidismo (niveles de T₄/T₄ libre bajos, TSH normal); durante las primeras semanas de vida, se observa hasta en el 50% de < 28 semanas de gestación y es más marcada cuanto más inmaduro o grave esté el niño⁽⁹⁾.

La mayoría de los casos son transitorios, pero en la fase inicial puede ser difícil para el clínico distinguir si se trata de una forma de hipotiroidismo secundario o terciario (hipotalámico-hipofisario) o un déficit de globulina fijadora de tiroxina. Asimismo, no existe evidencia científica suficiente que confirme que el tratamiento con L-tiroxina de la hipotiroidismo del prematuro mejore el desarrollo cognitivo a largo plazo⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En un trabajo reciente⁽¹³⁾ se analizaron 20 artículos sobre el impacto de la hipotiroidismo en el neurodesarrollo y siete ensayos aleatorizados sobre tratamiento sustitutivo con L-tiroxina entre 1981 y 2016. Algunos datos sugieren que la sustitución podría ayudar a los prematuros extremos. Otros trabajos han encontrado relación entre los niveles de T₄/triyodotironina y la evolución clínica (mortalidad, complicaciones cardiovasculares, etc.), aunque la relación causal es difícil de demostrar^(14,15).

La recomendación sería iniciar tratamiento ante la hipotiroidismo que se asocie a elevación de la TSH > 10 mU/L o bien sea persistente (T₄ libre < 0,8 ng/dl en dos determinaciones separadas 1-2 semanas), e individualizar en los pacientes de más riesgo, como los prematuros < 28 semanas o < 1.000 g, sobre todo en los que padecen enfermedad grave (Tabla 2)⁽¹⁾.

Hemos de distinguir la hipotiroidismo transitoria de los casos que sugieran alteración hipotalámico-hipofisaria. Pensaremos en un HC central cuando nos encontremos una T₄ libre baja persistentemente y

una TSH baja o normal, otros déficits hipofisarios (panhipopituitarismo congénito), en los que pueden observarse hipoglucemias neonatales prolongadas, micropene o criptorquidia bilateral, e ictericia prolongada, además de presentar alteraciones en la morfología de la hipófisis (neurohipófisis ectópica/ausencia o hipoplasia de adenohipófisis/alteraciones del tallo hipofisario/anomalías de la línea media, como displasia septoóptica).

También podríamos estar ante el diagnóstico de hipotiroidismo central aislado, cuya incidencia es baja, 1 de cada 30.000 recién nacidos, y no está cubierto en el cribado neonatal realizado con la TSH.

Tabla 2. Patología neonatal asociada a alteraciones de las concentraciones de tiroxina.

• Enfermedad de la membrana hialina
• Displasia broncopulmonar
• Sepsis precoz y tardía
• Síndrome de aspiración meconial
• Neumotórax
• Asfixia
• Hipertensión pulmonar persistente
• Enterocolitis necrosante
• Ductus arterioso persistente

Protocolización de la evaluación de la función tiroidea en recién nacidos pretérmino

Una vez analizadas las peculiaridades de la función tiroidea en los niños pretérmino, se intuye la necesidad de realizar el cribado del hipotiroidismo de una manera diferente de la que se hace en el recién nacido a término (Figura 1).

Por ello, el protocolo que sugerimos para la detección de disfunción tiroidea en pacientes recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas o < 1.500 g sería⁽¹⁶⁻¹⁸⁾:

- Se propone hacerlo a las dos semanas de vida o a las dos semanas del primer cribado, repetir a las cuatro y 10 semanas, y posteriormente en el momento del alta o cuando alcancen 1.500 g^(17,18). Además, en los ≥ 1.500 g se aconseja repetir si permanecen críticamente enfermos.

Se realizará idealmente con TSH y T₄ libre en sangre venosa o TSH en papel de filtro en los centros que pudieran realizarlo.

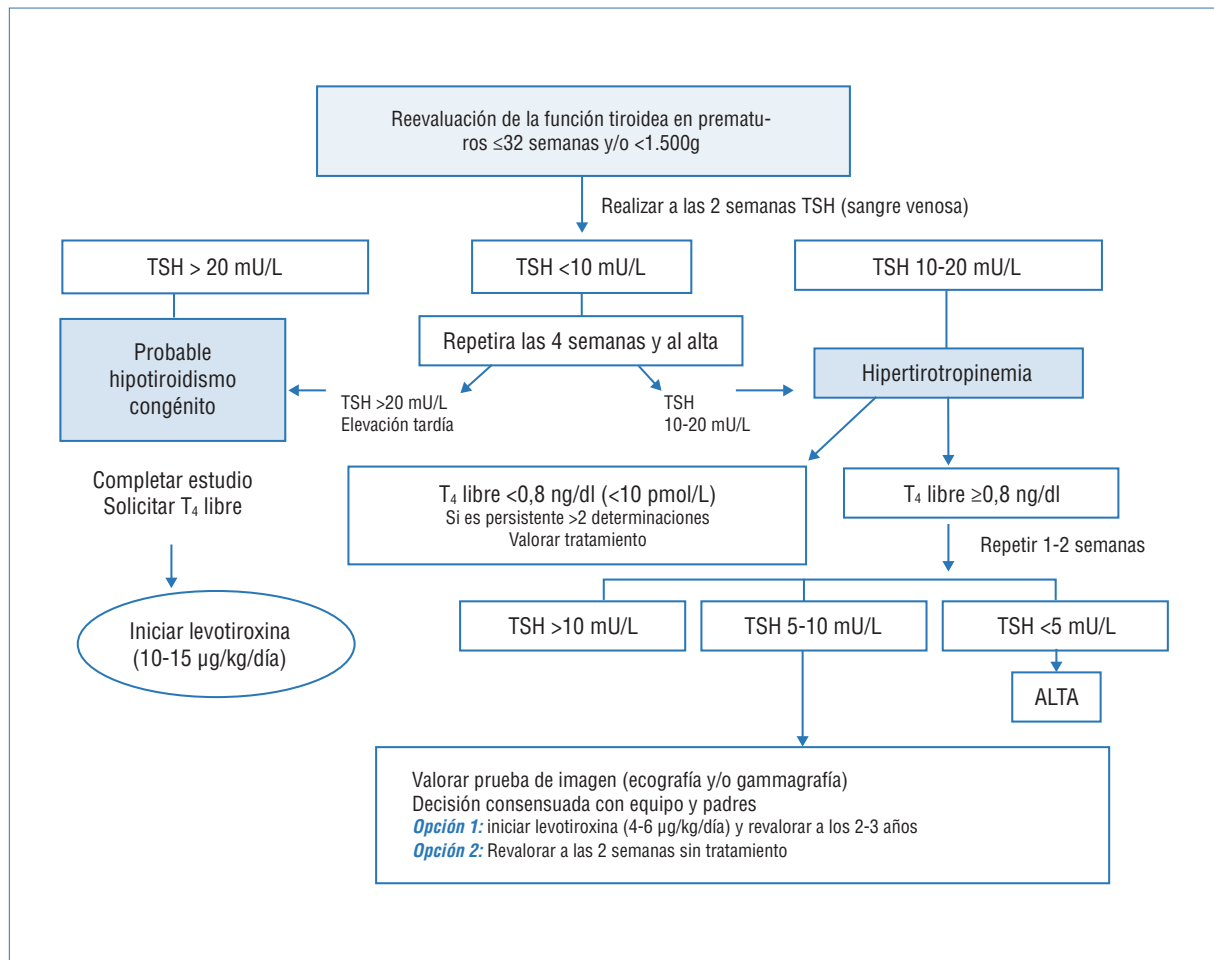


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la evaluación de la función tiroidea en prematuros ⁽¹⁾.

La decisión de seguimiento o tratamiento se hará según el algoritmo propuesto (Figura 1).

Se deben evaluar los factores de riesgo, por lo que resulta importante conocer el uso de medicación que pueda interferir con la función tiroidea, la utilización de povidona yodada o de contrastes yodados.

b. Los pacientes con alteraciones a las dos semanas:

- Requieren tratamientos si la TSH venosa es > 20 mU/L. Se completa el estudio con valor de T₄ libre, pero de forma independiente, el paciente debe iniciar tratamiento, y se recomienda realizar pruebas de imagen con gammagrafía (con o sin test de perclorato) o ecografía tiroidea, o bien con ambas.
- Requieren reevaluación si la TSH venosa está entre 10 y 20 mU/L; dado que algunas formas son transitorias, se aconseja la repetición del control en 1-2 semanas y, ante la persistencia, valorar el tratamiento.

Ante la persistencia de alteraciones tiroideas, TSH entre 5 y 10 mU/L a las 3-4 semanas de vida o antes del alta, se recomienda ampliar los estudios (pruebas de imagen, tiroglobulina) y valorar la realización de tratamiento con levotiroxina, con re-evaluación a los 2-3 años de vida, o bien antes en los casos en los que las dosis requeridas de levotiroxina sean tan bajas como < 3 µg/kg/día, teniendo en cuenta que muchas de estas formas van a ser alteraciones transitorias ⁽¹⁹⁾.

Conclusiones

1. Los recién nacidos pretérmino (≤32 semanas) o muy bajo peso (<1.500 g) son un grupo de pacientes con riesgo de presentar disfunción tiroidea. Las concentraciones normales de TSH en la prueba de cribado durante los primeros días de vida en prematuros no descartan la presencia de HC.
2. Dado el riesgo de falsos negativos en el cribado de HC y la probabilidad de disfunción tiroidea, sugerimos repetir la determinación analíti-

ca a las dos semanas de vida, a las cuatro semanas, cuando alcance los 1.500 g o en el momento del alta.

3. Las concentraciones de T₄ total y libre deberían volver a los niveles normales después de 2-8 semanas en los niños de bajo peso (28-32 semanas de gestación ó 1.000-1.500 g) y de 4-12 semanas en los niños con extremado bajo peso (<28 semanas o <1.000 g).
4. Los estudios actuales no permiten recomendar el tratamiento de forma sistemática en los prematuros con hipotiroxinemia transitoria. La recomendación sería iniciar tratamiento en los casos en que la hipotiroxinemia se asocie a elevación de la TSH > 10 mIU/L o sea persistente, e individualizar en los prematuros de mayor riesgo con enfermedad grave.
5. Un nivel de TSH ≥ 20 mIU/L, junto con cualquier nivel de T₄ libre, se considera HC y precisa tratamiento con dosis de 10-15 ug/kg/día.
6. Valores de TSH entre 10 y 20 mIU/L con T₄ libre normal precisan revaloración, ampliar el estudio por un endocrinólogo (con pruebas de imagen) y valorar el tratamiento ante su persistencia.

Bibliografía

1. Ares Segura S, Casano-Sancho P, Chueca Guindulain M, en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Evaluación de la función tiroidea en el recién nacido pretérmino o de muy bajo peso. *Anales de Pediatría* 2021; 95: 277.e1-8.
2. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD, et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. *Pediatrics* 2018; 142: e20181199.
3. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10: 693-5.
4. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 24: 15-21.
5. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-stimulating hormone reference ranges for preterm infants. *Pediatrics* 2019; 144: e20190290.
6. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal timing of repeat newborn screening for congenital hypothyroidism in preterm infants to detect delayed thyroid-stimulating hormone elevation. *J Pediatr* 2019; 205: 77-82.
7. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased congenital hypothyroidism detection in pre-term infants with serial newborn screening. *J Pediatr* 2019; 207: 220-5.
8. Lazarus J, Brown RS, Daumerle C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
9. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr* 2017; 6: 349-58.
10. Ares S, Quero J, Diez J, Morreale de Escobar G. Neurodevelopment of preterm Infants born at 28 to 36 weeks of gestational age: the role of hypothyroxinemia and long-term outcome at 4 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 897-902.
11. La Gamma EF, van Wassenaer AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, et al. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of < 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009; 124: e258-68.
12. Van Wassenaer-Leemhuis A, Ares S, Golombek S, Kok J, Paneth N, Kase J, et al. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months. *Thyroid* 2014; 24: 1162-9.
13. Uchiyama Å, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 177-82.
14. Unuvar T, Demir K, Åbaci A, Buyukgebiz A, Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 170-3.
15. Korkmaz G, Özçetin M, Çağ Y, Yükselmiş U, Öngel V, Işık O. Thyroid function in healthy and unhealthy preterm newborns. *Afri Health Sci* 2018; 18: 378-83.

16. Jung JM, Jin HY, Chung ML. Feasibility of an early discontinuation of thyroid hormone treatment in very-low-birth-weight infants at risk for transient or permanent congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 131-9.
17. Yahyaoui R, Jiménez-Machado R, López Sigüero JP. Propuesta de pauta en cribado neonatal de hipotiroidismo congénito en grandes prematuros. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92: 46-51.
18. Woo HC, Lizarda Á, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011; 158: 538-42.
19. Van Trotsenburg AS, Stoupa A, Léger J, Rohrer TR, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus guideline update. An Endo-European Reference Network (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2020; 31: 387-419.

Bocio intraútero en una madre con hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow: ¿hipo/hipertiroidismo fetal?

Intrauterine goitre in a mother with Graves-Basedow disease: foetal hypo/hyperthyroidism?

María Chueca Guindulain¹, Cristina Pérez², Beatriz Pérez², Ana Modroño², Ana Iriarte³, Carlos Andrés¹, Sara Berrade¹

¹ Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Navarra

² Servicio de Ginecología, Hospital Universitario de Navarra

³ Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Navarra

El embarazo en madres con la enfermedad de Graves-Basedow tiene una morbimortalidad más elevada para el feto y para la madre. El feto puede desarrollar bocio y causar complicaciones atribuibles tanto al efecto físico de éste como a la disfunción tiroidea que pueden amenazar la vida y causar alteraciones neurológicas.

Determinar si el bocio está causado por hipertiroidismo fetal (paso de anticuerpos estimulantes del tiroides a través de la placenta) o por hipotiroidismo (paso de antitiroideos maternos) es el principal desafío clínico. Las evaluaciones maternas y fetales son esenciales para abordarlo adecuadamente.

Presentamos el caso de una paciente de 35 años en su segunda gestación, diagnosticada con enfermedad de Graves-Basedow en 2018, posteriormente a su primer embarazo. En el inicio del embarazo se le suspende el tratamiento de 2,5 mg de metimazol, dado que su función tiroidea es normal y los TSI son levemente positivos, 3 UI/L. Durante el primer trimestre se reactiva el hipertiroidismo y se reinicia el tratamiento con antitiroideos (propiltiouracilo en el primer trimestre y metimazol en el segundo trimestre) en la novena semana de gestación. En el segundo trimestre precisa aumentar la dosis de metimazol para el control de la enferme-

dad materna, y se asocian bisoprolol por taquicardia materna y, en la semana 26 de gestación, L-tiroxina para prevenir el hipotiroidismo materno.

El feto presenta ecografías normales hasta la semana 20 de gestación incluida, y desarrolla bocio fetal a partir de la 24. Se le controla estrechamente por endocrinología y ginecología tanto clínica como analítica y ecográficamente, y la evolución de sus parámetros se ve en la [tabla 1](#). Ante la sospecha de bocio por hipertiroidismo fetal, se va incrementando la dosis de antitiroideos.

Dado que no se controla el bocio, la dosis de antitiroideos es elevada, persisten las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides y no se conoce el estado tiroideo del feto, se deriva a la madre al Hospital Clínic de Barcelona para valorar indicación de cordocentesis que aclare la función tiroidea fetal y se pueda reevaluar el tratamiento materno y fetal. La cordocentesis se realiza en la semana 30⁺⁴ de gestación, y el resultado muestra un hipotiroidismo fetal (hormona estimulante de la tiroides: 49,4 mU/L; y tiroxina libre: 0,77 ng/dL), por lo que se disminuye el tratamiento con antitiroideos y se realizan inyecciones intraamnióticas de L-tiroxina, 250 µg, en dos ocasiones. La evolución del bocio es favorable y llega a desaparecer. El parto se induce en la semana 37 de gestación, y el recién nacido es sano, sin bocio y con función tiroidea normal, salvo con inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides de 3 UI/L, que se negativizan al mes de vida.

Correspondencia:

María Chueca Guindulain
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario de Navarra

Tabla 1. Estudio materno-fetal realizado a partir de la 20 SG.

2021	MADRE					FETO	
VN	TSI (0-1,5 UI/L)	FT ₄ (0,7-1,48 ng/ dL)	FT ₃ (2,11-4,21 ng/L)	TSH (1-4 mU/L)	Dosis de antitiroideos (mg)	Ecografía tiroidea (vol.)	FC (lpm)
SG 20	>30	1,52	10,1	<0,01	25	2,8 N	160
SG 24	21	1,03	5,2	<0,01	30	5,5 bocio	160-170
SG 26	13	0,71	3,7	<0,01	40	6 bocio	160-163
SG 29	10,2	0,73	3,59	<0,01	40	7,5 bocio	155-160
SG 30⁺¹	–	–	–	–	40	8,9 bocio	155-160
SG 31⁺⁶	6	0,84	–	<0,01	10	6,9	147

FC: frecuencia cardíaca; SG: semana de gestación; FT₃: triyodotironina libre; FT₄: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de la tiroides; TSI: inmunoglobulina estimulante de la tiroides; VN: valor normal.

A lo largo de la presentación del caso clínico iremos profundizando en conceptos que nos permitan conocer:

- Los cambios fisiológicos en la función tiroidea materna en el embarazo y sus valores de referencia ⁽¹⁻²⁾.
- El efecto de los anticuerpos antitiroideos en el feto y cómo se espera que sea su presencia a largo del embarazo ⁽³⁾.
- El tratamiento con antitiroideos a la madre con enfermedad de Graves-Basedow: ¿la sensibilidad en el feto es igual que la de la madre? ⁽⁴⁾
- Cuándo puede aparecer el bocio fetal y por qué ⁽⁵⁾.
- Cómo distinguir si se trata de un bocio hipo- o hipertiroideo: datos de la ecográfica fetal y sus limitaciones ⁽⁶⁾.
- La medición de las hormonas tiroideas en el líquido amniótico frente a la obtenida por cordocentesis: ¿hace referencia a valores maternos o al feto? ⁽⁵⁾
- Diferencias en el tratamiento con L-tiroxina materna o intraamniótica y relación riesgo/beneficio del tratamiento con L-tiroxina intraamniótica para analizar la actuación realizada y reevaluarla ⁽⁷⁾.

Conclusión

El seguimiento de las mujeres con enfermedad de Graves-Basedow debe ser muy estrecho y el abordaje multidisciplinar, y cada profesional (ginecólogos,

endocrinos de adultos y pediátricos) debe aportar sus conocimientos para conseguir un correcto desarrollo fetal.

Bibliografía

1. Polk DH. Diagnosis and management of altered fetal thyroid status. Clin Perinatol 1994;21(3):647-62.
2. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH. Fetal thyroid function. Fetal Diagn Ther. 1993;8(1):60-72.
3. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-stimulating Hormone receptor antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;30;8:137.
4. Iijima S. Current knowledge about the in utero and peripartum management of fetal goiter associated with maternal Graves' disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; X 3:100027.
5. Alexander EK, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-389. PMID: 28056690.
6. Ranzini AC, et al. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. J Ultrasound Med. 2001. PMID: 11400935.
7. Kobayashi M, Yagasaki H, Saito T, Nemoto A, Naito A, Sugita K. Fetal goitrous hypothyroidism treated by intra-amniotic levothyroxine administration: case report and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30(9):1001-1005.

Diagnóstico y tratamiento intraútero de un bocio fetal

Intrauterine diagnosis and treatment of foetal goitre

Carla Pretel Echaburu¹, Olga Gómez², Jordi Clotet³, José Carlos Moreno Navarro⁴,
Paula Casano-Sancho¹

¹ Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

² Medicina materno-fetal, Clínic-HSJD, Barcelona

³ Neonatología, Clínic-HSJD, Barcelona

⁴ Laboratorio Molecular de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción

El bocio fetal es una patología infrecuente con una incidencia de 1:40.000 nacimientos, pero puede asociarse a complicaciones perinatales graves que ponen en riesgo el bienestar fetal. La causa más frecuente es la exposición a antitiroideos maternos, seguido del exceso/déficit de yodo o la patología tiroidea autoinmune en la madre, y más infrecuentemente es secundario a dishormonogénesis. El bocio por compresión puede provocar problemas durante la gestación y/o el parto, como polihidramnios y distocias en el parto. La bibliografía sobre el tratamiento del bocio fetal es limitada, sin embargo se han publicado diversos esquemas terapéuticos, sin que exista actualmente un consenso internacional sobre el manejo de esta patología. El tratamiento con inyecciones intraútero con L-tiroxina para disminuir el tamaño del bocio fetal parece disminuir el riesgo de complicaciones perinatales; sin embargo, no está exento de riesgos.

Caso clínico

Se presenta un caso clínico de una gestante de 31 años con 24 semanas de gestación referida por detección en el feto de una masa cervical anterior sugestiva de bocio. Los antecedentes obstétricos de la paciente incluyen dos embarazos previos, el primero de ellos con antecedente de finalización de la gestación voluntaria por patología fetal consistente en presencia de bocio fetal y agenesia de cuerpo calloso. En los antecedentes maternos, se detecta la presencia de positividad leve en los anticuerpos antitiroideos maternos –antitiroglobulina, 33,7 UI/ml ($n < 4$); antitiroperoxidasa, 13,9 UI/mL ($n < 9$)–, con normalidad de la función tiroidea (TSH 1,45 mU/L, T₄L 1,24 ng/dL). No se detectan otros antecedentes de interés y no existen antecedentes de consanguinidad en los progenitores.

En un control ecográfico de rutina, se detecta aumento homogéneo del tamaño (>p97 por edad gestacional) y vascularización de la glándula tiroidea del feto. Se realiza un estudio tiroideo mediante cordocentesis, en el que se confirma la presencia de hipotiroidismo primario fetal grave con unos valores de TSH marcadamente elevados de 996 mUI/L (valor normal: 0,4-4 mUI/L) y T₄L disminuida de 0,46 ng/dL (valor normal: 0,8-2 ng/dL). Sobre la base de los antecedentes de un feto previo afecto de bocio

Correspondencia:

Paula Casano-Sancho
Endocrinología Pediátrica,
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.
paula.casano@sjd.es

y el presente caso, se sospecha dishormonogenia tiroidea, por lo que se cursa estudio genético prenatal. Se realiza secuenciación de nueva generación, panel que incluye *TG*, *TPO*, *TSHR*, *DUOX2*, *DUOX2A2*, *IYD*, *SLC5A5* y *SLC26A4*, y se identifica una mutación en homocigosis en el gen de la tiroperoxidasa (*TPO*) (p.R584Q). La mutación se confirma por secuenciación Sanger y los padres son portadores heterocigotos de dicha mutación. La mutación en homocigosis produce un defecto bialélico en el gen responsable de la organificación (*TPO*), considerado como una dishormonogénesis grave causante del bocio fetal.

Con los hallazgos descritos, se inicia tratamiento con L-tiroxina intraamniótica a las 25 semanas de gestación con una dosis inicial de 200 µg. Se administra el tratamiento cada dos semanas, con un total de cuatro dosis intraamnióticas y una dosis intramuscular fetal. Se realiza una monitorización ecográfica y analítica de los valores intraamnióticos de TSH y T₄L. Se objetiva descenso del diámetro del bocio y de los valores de TSH y T₄L durante la primera semana; sin embargo, se produce un aumento del tamaño del bocio durante la segunda semana, por lo que se incrementan las dosis de L-tiroxina a 400 µg (semanas 27 y 28 de gestación) y posteriormente a 600 µg (de la semana 29 a la 31).

Tras la administración de la dosis a las 31 semanas de gestación, se debe inducir el parto ante la sospecha de corioamnionitis. Se produce un parto eutócico sin complicaciones a las 31 semanas y 3 días de un recién nacido de sexo masculino, con una antropometría en el nacimiento adecuada para la edad gestacional (peso al nacer: 1.616 g, +0,21 desviaciones estándar; y longitud: 42 cm, +0,23 desviaciones estándar). La efectividad del tratamiento se constata mediante el seguimiento ecográfico sucesivo que muestra una disminución del diámetro del bocio y la normalidad de la función tiroidea en el momento del nacimiento (TSH: 1,2 mUI/L; T₄: 1,7 ng/dL). Se inicia tratamiento con L-tiroxina vía oral el primer día de vida. La exploración neurológica en el nacimiento no muestra alteraciones y los controles ecográficos cerebrales se encuentran dentro de la normalidad. En el seguimiento posterior se observa un correcto neurodesarrollo, a excepción de un discreto retraso en la comunicación que mejora posteriormente, con un crecimiento antropométrico correcto.

Discusión / Conclusiones

Es conocido en la bibliografía que la presencia de bocio fetal está asociada a riesgo de polihidramnios, distocia fetal y asfisia perinatal, junto con el riesgo de secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo secundarias al hipotiroidismo cerebral fetal.

No obstante, la administración intraamniótica de L-tiroxina y el procedimiento de cordocentesis también suponen un riesgo para el feto, como la corioamnionitis y la prematuridad, como en nuestro caso, y, excepcionalmente el fallecimiento fetal. Por lo anteriormente expuesto, la decisión de tratar el bocio fetal es controvertida y siempre se deberá individualizar el caso teniendo en cuenta el riesgo-beneficio del tratamiento. La decisión de tratar, en el caso presentado, se basó en el objetivo de la prevención de complicaciones y el control de los posibles efectos secundarios a la compresión por efecto del bocio. Además, haber identificado la mutación de forma prenatal, sospechando un defecto total de la organificación, ha ayudado en este caso a diseñar un esquema terapéutico adecuado. En nuestro caso, el éxito de la intervención se refleja en la función tiroidea normal del neonato en el nacimiento, lo que sugiere una correcta dosificación y vías combinadas de administración de nuestro régimen. A modo de conclusión, en la actualidad no existe un consenso internacional sobre el manejo del bocio fetal, por lo que sería de utilidad la estandarización de su diagnóstico, la protocolización de las indicaciones de tratamiento y la dosificación de la L-tiroxina en estos casos.

Bibliografía

1. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, eds. Goiter. Fetology: diagnosis & management of the fetal patient. Columbus: McGraw-Hill; 2000.
2. Neto JF, Araujo Júnior E, Costa JI, Dias DA, Aguiar LB, Carvalho FH. Fetal goiter conservatively monitored during the prenatal period associated with maternal and neonatal euthyroid status. *Obstet Gynecol Sci* 2016; 59: 54-7.
3. Mirsaeid Ghazi AA, Ordoookhani A, Pourafkari M, Fallahian M, Bahar A, Hedayati M, et al. Intrauterine diagnosis and management of fetal goitrous hypothyroidism: a report of an Iranian family with three consecutive pregnancies complicated by fetal goiter. *Thyroid* 2005; 15: 1341-7.
4. Ribault V1, Castanet M, Bertrand AM, Guibourdenche J, Vuillard E, Luton D, et al; French Fetal Goiter Study Group. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3731-9.
5. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-30.

6. Ferianec V, Papcun P, Grochal F, Schenková K, Bárťová M. Prenatal diagnosis and successful intrauterine treatment of severe congenital hypothyroidism associated with fetal goiter. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 232-7.
7. Polak M, Van Vliet G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 1-5.
8. Khamisi S, Lindgren P, Karlsson FA. A rare case of dysmorphogenetic fetal goiter responding to intra-amniotic thyroxine injections. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 51-6.
9. Kobayashi M, Yagasaki H, Saito T, Nemoto A, Naito A, Sugita K. Fetal goitrous hypothyroidism treated by intra-amniotic levothyroxine administration: case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 1001-5.
10. Vasudevan P, Powell C, Nicholas AK, Scudamore I, Greening J, Park SM, et al. Intrauterine death following intramniotic triiodothyronine and thyroxine therapy for fetal goitrous hypothyroidism associated with polyhydramnios and caused by a thyroglobulin mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 7: 17-0040.
11. Figueiredo CM, Falcão I, Vilaverde J, Freitas J, Oliveira MJ, Godinho C, et al. Prenatal diagnosis and management of a fetal goiter hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Case Rep Endocrinol* 2018; 2018: 9564737.
12. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363-84.
13. Tanase-Nakao K, Miyata I, Terauchi A, Saito M, Wada S, Hasegawa T, et al. Fetal goitrous hypothyroidism and polyhydramnios in a patient with compound heterozygous DUOX2 mutations. *Horm Res Paediatr* 2018; 90: 132-7.

Hipotiroidismo por resistencia hormonal por deficiencia del receptor de tipo alfa

Hypothyroidism due to hormone resistance caused by alpha receptor deficiency

José Ignacio Perales Martínez, Álvaro Navarro Rodríguez-Villanueva,
José Ignacio Labarta Aizpún

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Los hipotiroidismos por sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas incluyen aquellos en los que la producción de hormonas tiroideas es normal, pero está reducida su actividad a nivel tisular, y comprenden el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRHT) por defecto en el receptor de hormona tiroidea (RT), el defecto en el transporte celular de hormonas tiroideas y el defecto del metabolismo de hormonas tiroideas⁽¹⁻³⁾.

La tiroides sintetiza fundamentalmente tiroxina (T_4), que periféricamente se convierte en triyodotironina (T_3), que es la forma activa. La T_3 entra en la célula e interactúa con su receptor, que es una proteína nuclear. Se conocen dos receptores de hormonas tiroideas (RT α y RT β). El gen del RT α se localiza en el cromosoma 17 humano (THRA), y el del RT β , en el cromosoma 3 (THRB), y ambos genes producen dos isoformas de RT (RT α 1 y RT α 2; y RT β 1 y RT β 2), cuya expresión es tisular específica, de manera que RT β 1 se expresa sobre todo en el hígado y el riñón, RT β 2 en el hipotálamo, la hipófisis, el oído interno y la retina, y RT α 1 en el corazón, el músculo, el hueso y el cerebro. El SRHT producido por deficiencia del receptor de tipo α es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por un hipotiroidismo específico del tejido con leve alteración de la función tiroidea.

Se presentan las características clínicas, la genética molecular y la evolución de un caso de SRHT por mutación de RT α . Es un varón de 21 meses remitido a endocrinología pediátrica por talla baja disarmónica y fenotipo toscó. Sus antecedentes personales son: primer hijo de padres no consanguíneos; embarazo con amenaza de aborto; polihidramnios y crecimiento intraútero retardado; cesárea a las 36,6 semanas por riesgo de pérdida de bienestar fetal con un peso de 2.970 g $-0,15$ desviaciones estándar (DE)-; longitud de 52 cm (1,85 DE) y perímetro craneal de 35 cm (0,6 DE); y Apgar: 3/5. En el período neonatal presenta neumonía congénita, hipertensión pulmonar secundaria y sepsis, y el cribado neonatal es normal -tirotropina (TSH): 0,71 mUI/mL-. El estudio metabólico de enfermedades de depósito es negativo y la serie esquelética inespecífica con gen *FGFR3* normal. El estudio genético muestra: cariotipo 46,XY; array de hibridación genómica comparativa normal; amplificación de sondas tras ligación múltiple: duplicación de 9,8 kb en la región pseudoautosómica (PAR1), que incluye el exón 3 del gen *SHOX*, y padre portador de la misma duplicación. La resonancia magnética no presenta alteraciones. Los antecedentes familiares son: padre, 183 cm (0,87 DE); madre, 162 cm ($-0,1$ DE); talla genética, 179 cm (0,3 DE); madre con hipotiroidismo gestacional tratado con levotiroxina, y posteriormente con función tiroidea normal; y abuela materna con hipotiroidismo. En la exploración física, con 21 meses, destaca un fenotipo toscó, macrocefalia con perímetro cefálico de 53 cm (2,52 DE), frente prominente, hipertelorismo, macroglosia, raíz nasal plana, cuello corto, extremi-

Correspondencia:

José Ignacio Perales Martínez
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

dades cortas y manos anchas, genitales masculinos normales, retraso psicomotor, longitud de 77 cm (-3,03 DE), peso de 10,7 kg (-1,22 DE), perímetro cefálico de 53 cm (3,8 DE), cociente talla sentada/talla de 0,62 (>p97) y edad ósea de 9 meses. El estudio endocrinológico muestra: TSH, 3,14 μ UI/mL; T₄ libre, 0,58 ng/dL (VN 0,58-1,64); T₃ libre, 5,35 pg/ml (VN 2,5-4,9); tiroglobulina, 44,7 ng/mL; anticuerpos antitiroideos negativos; factor de crecimiento IGF-1 < 25 ng/mL; IGFBP-3, 1 μ g/mL; un test de ejercicio-propranolol con un pico de hormona de crecimiento de 9,47 ng/mL; anemia normocítica y creatina fosfocinasa elevada. A los 29 meses se inicia tratamiento con levotiroxina (dosis de 25 μ g/día) y posteriormente con hormona de crecimiento humana recombinante a los 32 meses (dosis de 0,045 μ g/kg/día). Según su fenotipo, se solicita exoma a tríos y se encuentra una mutación en heterocigosis, *de novo*, de cambio de sentido en el exón 8 en el gen *THRA* -THRA c.818C>A; p.(Thr273Asn)-.

Las manifestaciones clínicas son representativas de la especificidad de expresión de dicho receptor y se manifiestan con talla baja, retraso de la edad ósea, bradicardia, estreñimiento importante, hipotonía, y retraso psicomotor y cognitivo. El fenotipo bioquímico se caracteriza por niveles normales de TSH, normales o disminuidos de T₄ libre, normales o elevados de T₃ libre y disminución de T₃ inversa, y la funcionalidad del eje hipotalámico-hipofisario es normal. Posiblemente, la enfermedad está infra-diagnosticada, debido a que los niveles de TSH y T₄ libre pueden estar en el rango de la normalidad, a diferencia del SRHT de tipo β .

El SRHT por deficiencia de RTH α es un trastorno poco frecuente que se debe sospechar ante un retraso psicomotor y de crecimiento con un perfil tiroideo caracterizado por una *ratio* T₃/T₄ elevada. El diagnóstico se basa en la demostración de una mutación en el gen *THRA*. El tratamiento se fundamenta en el uso de L-tiroxina, que tiende a normalizar los niveles de T₄ y disminución de la TSH, si bien el uso de análogos de RT α sería más apropiado ⁽⁴⁻⁷⁾.

Bibliografía

1. Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of thyroid hormone synthesis and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 375-88.
2. Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev* 2014; 26: 118-29.
3. Bernal J. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 185-96.
4. Mert Erbas I, Demir K. The clinical spectrum of resistance to thyroid hormone alpha in children and adults. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021; 13: 1-14.
5. Demir K, Van Gucht ALM, Büyükinan M, Catli G, Ayhan Y, Bas Nijat V, et al. Diverse genotypes and phenotypes of three novel thyroid receptor-alfa mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2945-54.
6. Van Mullem AA, Chrysis D, Eythimiadou A, Chront E, Tsatsoulis A, De Rijke YB, et al. Clinical phenotype of new type of thyroid hormone resistance caused by a mutation of the TRalfa receptor: consequences of LT4 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3029-38.
7. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 647-57.

Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica

Management of the thyroid nodule in the paediatric age

Paula Casano Sancho¹

¹ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona.

El nódulo tiroideo se define como una lesión dentro de la glándula tiroidea que radiológicamente se distingue del resto del parénquima. Algunas lesiones palpables no se corresponden con la evaluación radiológica, por lo que no pueden definirse como nódulos tiroideos. Los nódulos tiroideos son infrecuentes en la infancia, con una incidencia del 0,5-2% ⁽¹⁾ de los niños prepuberales, inferior a la descrita en adultos, que es de cerca del 5-10%, hasta de un 50% en estudios de autopsias de adultos.

Evaluación clínica y antecedentes

Ante la presencia de un nódulo tiroideo, se debe realizar una minuciosa historia clínica que recoja: antecedentes de irradiación en la cabeza-cuello, patología tiroidea previa, historia familiar de cáncer de tiroides (carcinoma diferenciado de tiroides familiar o carcinoma medular de tiroides familiar) o síndromes endocrinos asociados (neoplasia endocrina múltiple); así como síndromes genéticos de predisposición a cáncer, como: *PTEN*-síndrome de tumor hamartoma asociado a mutación de *PTEN* (síndromes de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, *PTEN-related*, de Proteus y de Proteus-like), po-

liposis adenomatosa familiar, síndrome de Werner y síndrome DICER.

Debe hacerse una exploración física completa. Algunos datos aumentan la sospecha de malignidad: nódulo con fijación a planos profundos, presencia de adenopatías patológicas asociadas y parálisis de las cuerdas vocales. La presencia de un nódulo que crece rápidamente con signos flogóticos orienta a benignidad. Se recomienda en la exploración física buscar signos clínicos asociados a una neoplasia endocrina múltiple 2B: hábito marfanoide, neuromas en las mucosas orolabiales o conjuntivales, o ganglioneuromas en el intestino, y falta de lágrimas en niños pequeños.

Factores predisponentes

Las causas más frecuentemente relacionadas con la aparición de nódulos tiroideos y/o bocios multinodulares son, en los países considerados yodosuficientes, las autoinmunes, principalmente la tiroiditis de Hashimoto ⁽²⁾; sin embargo, en el resto del mundo, especialmente en zonas endémicas de deficiencia de yodo, la principal causa es la falta de aporte de yodo adecuado ⁽³⁾.

Entre los genes relacionados con la presencia de nódulo tiroideo y/o bocios multinodulares familiares destaca el gen *DICER1*. *DICER1* es un modulador postranscripcional del ARN, que se asocia a

Correspondencia:

Paula Casano Sancho
Hospital Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona
Paula.casano@sjdbcn.es

un síndrome de predisposición a cáncer debido a mutaciones germinales en el gen *DICER1* de herencia dominante. El fenotipo asociado a mutaciones en *DICER1* es muy variado. Se describió en 2009 con el descubrimiento de 11 familias con agregación de blastomas pleuropulmonares, cuyos pacientes afectados portaban mutaciones truncantes en *DICER1* (4). Los pacientes con mutación en *DICER1* tienen una alta prevalencia de patología tiroidea, tanto nódulo tiroideo como bocio multinodular, y un mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides, y la manifestación tiroidea es la clínica más frecuente. Khan *et al.* (5) estimaron que la incidencia acumulada a los 40 años de bocio multinodular o tiroidectomía es del 75% en las mujeres y del 17% en los hombres con síndrome *DICER1*, en comparación con el 8% de las mujeres control y el 0% de los hombres control a la misma edad (6). La mutación en *DICER1* predispone, asimismo, a otros tumores raros que suelen presentarse en la infancia (tumor de Wilms, blastoma pulmonar o pinealoblastoma), algunos de ellos con alta agresividad, y a otros tumores de la adolescencia, como el tumor de células de Sertoli-Leydig en el ovario.

Diagnóstico diferencial

La presencia de una masa cervical nos plantea un diagnóstico diferencial en función de la localización y las características de la masa, que puede ser de causa congénita, inflamatoria o tumoral (6). Una de las causas más frecuentes en la primera infancia son las masas de origen congénito, que suelen estar presentes en el nacimiento, pero pueden diagnosticarse durante toda la infancia o en el adulto joven. Entre las causas congénitas destacan la persistencia de las estructuras transitorias de la embriogenia de cabeza y cuello, como las hendiduras branquiales, que suponen el 20% de los casos. Una causa muy frecuente en los niños es el conducto tirogloso persistente. Otras causas de masas cervicales que se deben tener en cuenta son: adenopatías reactivas, tumores vasculares (hemangiomas), laringoceles, ránulas (mucocelos), teratomas o quistes dermoides.

Diagnóstico en el nódulo tiroideo. ¿Qué nódulos deben evaluarse?

Anteriormente, las recomendaciones del manejo del nódulo tiroideo en pediatría se adaptaban de las realizadas en los adultos (7); sin embargo, en 2015, se publicó la primera guía específicamente enfocada al diagnóstico y el tratamiento del nódulo tiroideo y el carcinoma diferenciado de tiroides en la edad pediátrica (1).

En el paciente adulto se considera de riesgo y debe evaluarse cualquier lesión superior a 1 cm, y determinadas lesiones de tamaño >0,5 cm si se trata de pacientes de riesgo (3). Sin embargo, en el paciente pediátrico se hace una recomendación específica, y debe considerarse también la evaluación de lesiones menores de 1 cm si son sospechosas por datos ecográficos y/o factores de riesgo asociados (irradiación en la zona de la cabeza-cuello, historia familiar de cáncer de tiroides o adenopatías patológicas asociadas) (1). En caso de presencia de diversos nódulos en un bocio multinodular, si uno de los nódulos tiene características sospechosas, tiene el mismo riesgo de malignidad que los nódulos solitarios. Debe considerarse estudiar con ecografía y punción aspiración con aguja fina (PAAF) todos los nódulos sospechosos, no sólo el de mayor tamaño, lo que llevaría a infradiagnosticar los nódulos malignos dentro de un bocio multinodular (8).

Una consideración importante es que el riesgo asociado de malignidad en la edad pediátrica es superior, el 26-50% según las series en pediatría frente al 10% descrito en la población adulta (9); además, hemos de tener en cuenta que la incidencia del carcinoma diferenciado de tiroides está aumentando de forma global, y también en la edad pediátrica (10). La presentación clínica más frecuente de los tumores diferenciados de tiroides es el nódulo solitario (77-33%) frente a la presentación multinodular (el 29-53% de casos según las series); en pediatría también está descrita la forma con infiltración difusa (11). En el caso del carcinoma papilar de tiroides, que es la forma más frecuente (el 90% de los casos) en pediatría, éste se presenta como un nódulo tiroideo o como una adenopatía cervical. Un dato relevante en las series pediátricas es que hasta un 70% de los casos se asocia a adenopatías infiltradas en el momento del diagnóstico. El carcinoma folicular de tiroides se suele presentar como un nódulo iso- o hiperecogénico con un grueso halo, menos frecuentemente tiene calcificaciones y se asocia con un mayor riesgo de metástasis pulmonares y/u óseas (1).

Exploraciones complementarias

Ecografía tiroidea

Es la prueba inicial de elección en el estudio de un nódulo tiroideo. Debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de nódulo tiroideo (recomendación de nivel A del Consenso de la American Thyroid Association de 2015 (1,2)), ya sea por exploración física o hallazgo incidental radiológico en una tomografía axial computarizada, una resonancia magnética o una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa.

Las características del nódulo tiroideo son fundamentales para el diagnóstico de sospecha de malignidad. Se consideran datos de sospecha las siguientes características: nódulo sólido, hipoeoico, heterogéneo y de márgenes irregulares, así como la localización subcapsular; la presencia de microcalcificaciones, el aumento de vascularización en el Doppler intralesional o la asociación de ganglios linfáticos de aspecto patológico. Todas estas características ecográficas descritas previamente nos permiten estratificar unos grupos de riesgo radiológico; en 2017, el American College of Radiology publicó una clasificación denominada *Thyroid Imaging Reporting and Data System* ⁽¹²⁾, que clasifica en cinco grupos, de TR1 a TR5, según la suma de ciertas características ecográficas de un riesgo de malignidad. En función del riesgo, esta guía realiza una recomendación para indicar una PAAF. Esta clasificación se ha validado en series con pacientes adultos; sin embargo, los resultados son dispares en las series de población pediátrica < 18 años que la han aplicado ⁽¹³⁾, y probablemente se precisarán más estudios prospectivos para probar su validez en esta población.

Tomografía axial computarizada cervical y de tórax

No se recomiendan de rutina, pero, en el caso de los niños, pueden ayudar a valorar la afectación de otros órganos, múltiples adenopatías y/o metástasis a distancia en los casos de cáncer de tiroides.

Gammagrafía (Tc-^{99m}/I-¹²³)

Es una prueba con poco valor predictivo, al ser remplazada por la ecografía de alta resolución. Es de utilidad en casos de sospecha de un nódulo hiperfuncionante para discriminar si es hipo- o hiper-captante.

Laboratorio

Se recomienda solicitar parámetros de función tiroidea (tirotropina y tiroxina libre), aunque la mayoría de los pacientes (hasta el 86%) presenta una función tiroidea normal ⁽¹⁾.

Anticuerpos antitiroglobulina: para el diagnóstico de la tiroiditis linfocitaria crónica (tiroiditis de Hashimoto). Son imprescindibles para validar el valor de la tiroglobulina.

Anticuerpos antitiroperoxidasa: para el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto. La positividad de los anticuerpos tiroideos no descarta la malignidad de un nódulo, y así lo demuestran estudios en pobla-

ción pediátrica que describieron como hasta un 30% de pacientes con tiroiditis linfocitaria presentaban nódulos tiroideos, de los que un 3% resultaron ser carcinomas diferenciados de tiroides ⁽¹⁴⁾. Está en debate si la presencia de tiroiditis predispone a una mayor prevalencia de carcinoma diferenciado de tiroides tanto en el adulto como en el niño.

Tiroglobulina: su valor no tiene relación con el aumento de riesgo de malignidad del nódulo tiroideo; sin embargo, sí es de gran utilidad como marcador de seguimiento en el carcinoma diferenciado de tiroides, ya que permite, con alta sensibilidad y especificidad, detectar tejido tiroideo residual.

Calcitonina: está en discusión el coste-beneficio de esta prueba en todos los nódulos; sin embargo, es indispensable si tenemos la sospecha de un cáncer medular de tiroides, si hay datos clínicos de endocrinopatías asociadas o si hay historia familiar que haga sospechar un síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

Punción-aspiración con aguja fina

Es la prueba con mejor coste-efectividad para la evaluación del nódulo tiroideo. Se recomienda, especialmente en la edad pediátrica, que la PAAF sea siempre guiada por ecografía. Dicha técnica en adultos presenta una sensibilidad del 83%, una especificidad del 92% y un valor predictivo positivo del 75%; trabajos recientes en población pediátrica confirman que la PAAF es una prueba también sensible y específica en este rango de edad, aunque los resultados dependen enormemente de la experiencia del centro con ella en la edad pediátrica ^(15,16).

Los resultados de citopatología obtenidos por la PAAF se categorizan según el *Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*, que fue modificado del original en 2017 ^(17,18) con dos nuevas categorías:

- I. No diagnóstica o insatisfactoria;
- II. Benigna;
- III. Atipia o lesión folicular de significado incierto;
- IV. Neoplasia folicular/Hürthle o sospechosa de neoplasia folicular;
- V. Sugestiva de malignidad;
- VI. Malignidad.

Asimismo, dicha clasificación aporta un riesgo asociado de malignidad, principalmente validado en

adultos. En adultos, en el caso de sospecha de neoplasia folicular (Bethesda IV), se describe un riesgo del 10-40%, y un riesgo del 40-75% en el caso de sospecha de malignidad (Bethesda V) y hasta del 97% en el de malignidad (Bethesda VI). En función de dichos resultados y del riesgo asociado de tratarse de un cáncer de tiroides, se decide la conducta que se debe seguir (Figura 1).

Estudios moleculares en la valoración del nódulo tiroideo

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas moleculares en población adulta (expresión génica, reacción en cadena de la polimerasa, ARN) que permiten la identificación de alteraciones moleculares en las muestras obtenidas por PAAF y que podrían ser de gran utilidad para definir el riesgo de malignidad en las citologías obtenidas (19-21). Dichas técnicas parecen tener una alta sensibilidad (80-100%) y un alto valor predictivo negativo (90-100%), pero una baja especificidad (10-64%) y un bajo valor predictivo positivo (21-44%) (19-20). Su uso todavía no está completamente implementado en todas las unidades asistenciales de adultos por su elevado coste; sin embargo, cada vez tiene más valor e incluso se incluye en los algoritmos diagnósticos de toma de decisiones de la población adulta, y especialmente en los casos de citología indetermi-

nada (2). En la población pediátrica no se ha validado su utilidad, y los estudios realizados son limitados todavía. En un trabajo realizado en menores de 18 años (22), se ha descrito que hasta un 17% de las PAAF en niños podrían ser positivas para una mutación o reordenamiento, y los autores informan de una alta correlación con malignidad en un 100% de los casos. En población pediátrica, parece que los reordenamientos en RET/PTC y las mutaciones en RAS son las alteraciones más frecuentes sobre las mutaciones de BRAF descritas como las más prevalentes en el adulto. Sin embargo, se precisan más estudios en pediatría para valorar su utilidad y correlación con el riesgo de malignidad en la valoración inicial del nódulo tiroideo para determinar la actitud terapéutica.

Conducta que se debe seguir en el manejo del nódulo tiroideo

Ante un nódulo tiroideo con datos de sospecha ecográficos de malignidad, se recomienda hacer una PAAF guiada por ecografía. Según los resultados de la citología, y teniendo en cuenta los antecedentes, los factores de riesgo y los datos de sospecha ecográficos, se sigue una conducta determinada.

En el caso de nódulos clasificados como benignos en la citología, se realizará un control evolutivo. Los

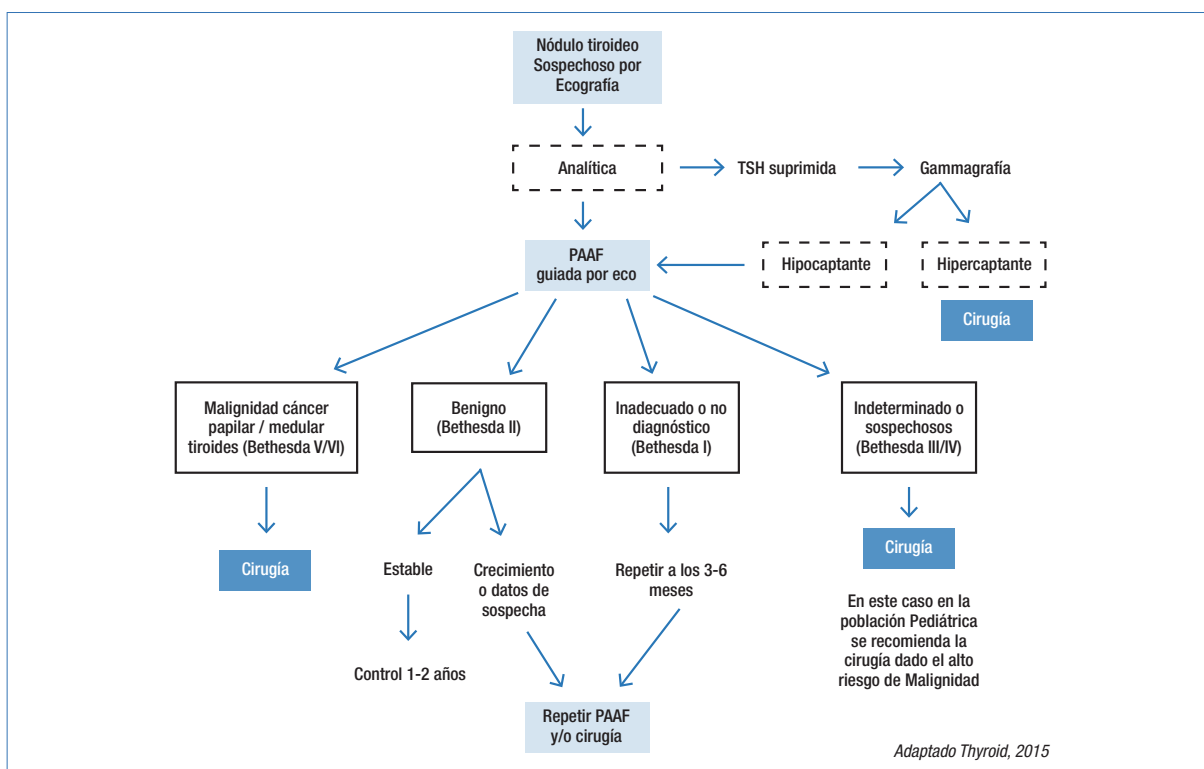


Figura 1. Algoritmo diagnóstico terapéutico en un nódulo tiroideo pediátrico. Adaptado de Thyroid 2015;25:716_59.

nódulos deben seguirse cada 6-24 meses por varios motivos. Uno de ellos es la posibilidad de un resultado falso negativo en la PAAF. Otro es que el crecimiento de los nódulos benignos suele ser lento, pero no se ha demostrado que difiera del de los nódulos malignos. En caso de un crecimiento rápido, sobre todo del componente sólido en el caso de los nódulos mixtos, estaría indicada la reevaluación con PAAF. Se define como crecimiento un aumento de la lesión en más de un 50% del volumen o en más del 20% en dos dimensiones ⁽¹⁾, o bien la aparición de ciertas características ecográficas de sospecha, comentadas anteriormente; en estos casos debemos repetir la PAAF y/o decidir la cirugía; sería igualmente deseable, en el caso de decidir la cirugía, que se repita la PAAF anteriormente, dado que tener un diagnóstico de malignidad previo a la cirugía nos permite planificar ésta y el abordaje del vaciamiento ganglionar que precisará el paciente.

Asimismo, hemos de tener en cuenta que, en las lesiones de gran tamaño, sobre todo >4 cm, el resultado de una PAAF puede no ser representativo de todo el nódulo, por lo que hemos de valorar en estos casos la posibilidad de la cirugía en caso de alta sospecha. En la población pediátrica, en caso de nódulos con una citología indeterminada, a diferencia de en los adultos, en los que se tiende a repetir la PAAF, se recomienda valorar indicar una cirugía dado el mayor riesgo descrito de malignidad en esta edad ⁽¹⁾.

La presencia de un nódulo hiperfuncionante (tirotrópica inhibida) e hipercaptante (adenoma tóxico) hace más improbable la malignidad, pero no la descarta, por lo que en pediatría estos nódulos deben valorarse. Este tipo de nódulos, a diferencia de en los adultos, son excepcionales en pediatría y, si son hiperfuncionantes, se recomienda la cirugía, dado que no existe evidencia suficiente en pediatría sobre la utilización de I¹³¹ en un adenoma tóxico.

Bibliografía

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.
- de Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. *Arch Dis Child* 2009; 94: 33.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376.
- Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, Desruisseau D, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325: 965.
- Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, Ling A, et al. Quantification of thyroid cancer and multinodular goiter risk in the DICER1 syndrome: a family-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1614-22.
- Niedzela M. Pathogenesis, diagnosis, and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-53.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
- Niedzela M. Pathogenesis, diagnosis, and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 427-53.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
- Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr* 2014; 164: 1481-5.
- Corrias A, Mussa A, Baronio F, Arrigo T, Salerno M, Segni M, et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 714-9.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14(5):587-595.
- Richman DM, Benson CB, Doubilet PM, Wassner AJ. Assessment of American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) for pediatric thyroid nodules. *Radiology* 2020; 294: 415-20.

14. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 526-31.
15. Jiang W, Phillips SA, Newbury RO, Naheedy JH, Newfield RS. Diagnostic utility of fine needle aspiration cytology in pediatric thyroid nodules based on Bethesda Classification. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34: 449-55.
16. Jia MR, Baran JA, Bauer AJ, Isaza A, Surrey LF, Bhatti T, et al. Utility of fine-needle aspirations to diagnose pediatric thyroid nodules. *Horm Res Paediatr* 2021; 94: 263-74.
17. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for the cytological diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-37.
18. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341-6.
19. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012; 367: 705-15.
20. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3390-7.
21. Rossing M. Classification of follicular cell-derived thyroid cancer by global RNA profiling. *J Mol Endocrinol* 2013; 50: R39-51.
22. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA, Ozolek J, Nikiforova MN, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012; 120: 342-50.

Disruptores endocrinos y función tiroidea

Endocrine disruptors and thyroid function

Nicolás Olea¹

¹ Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA. CIBER de Epidemiología y Salud Pública

Resumen

La exposición humana a contaminantes químicos con actividad hormonal, disruptores endocrinos, es un problema especialmente complejo por tratarse de una enorme variedad de compuestos químicos empleados en cualquiera de las actividades diarias. La exposición ocurre a relativamente bajas concentraciones de mezclas complejas y heterogéneas de sustancias que pueden interactuar entre sí y con las hormonas endógenas produciendo efectos antagonistas, aditivos y/o sinérgicos. Un ejemplo paradigmático del efecto combinado, o efecto cóctel, lo ha proporcionado el estudio de la disrupción endocrina tiroidea, especialmente en fases tempranas del desarrollo. A pesar de la evidencia de efectos adversos de los disruptores endocrinos en salud materno-infantil y en neurodesarrollo, actuando a bajas concentraciones, con efecto combinado y con curvas de dosis-respuesta no lineales y bifásicas, los estudios toxicológicos y epidemiológicos no han prestado la atención requerida hasta muy recientemente. Por esta razón, es bienvenida la aproximación holística al problema que publica Caporale *et al.* en Science 2022⁽⁹⁾, y que emplea una cohorte de seguimiento madre-hijo, los datos de

biomonitorización de la exposición química y los resultados de investigaciones moleculares y genéticas para ilustrar la complejidad del problema y dar pautas sobre la actuación preventiva que debe iluminar la regulación química en Europa.

Summary

Human exposure to environmental hormone-active chemicals, endocrine disruptors, is a complex problem because it involves a huge variety of chemical compounds used in many daily activities. In this way, individuals are exposed to relatively low levels of complex and heterogeneous mixtures of substances that can nevertheless interact with each other and with endogenous hormones to produce antagonistic, additive and/or synergistic effects. A paradigmatic example of the combined effect, or cocktail effect, has been provided by the study of thyroid endocrine disruption, especially in early stages of development. Despite the evidence of adverse effects of endocrine disruptors on maternal and child health and neurodevelopment, acting at low concentrations, with combined effects and with nonlinear and biphasic dose-response curves, toxicological and epidemiological studies have only very recently started to pay them the attention they require. For this reason, the holistic approach to the problem published by Caporale *et al.* in Science. 2022⁽⁹⁾, which employs a mother-child follow-up cohort, biomonitoring data on chemical exposure,

Correspondencia:

Nicolás Olea
Facultad de Medicina, Avda. Investigación 11,
18071 Granada.

and the results of molecular and genetic research, is a welcome contribution to illustrate the complexity of the problem. It also provides guidelines on preventive action that should illuminate chemical regulation in Europe.

Introducción

Los disruptores endocrinos son compuestos químicos que interfieren con la regulación hormonal y pueden originar trastornos graves en los individuos expuestos⁽¹⁾. Los seres humanos están expuestos de forma generalizada a muchos disruptores endocrinos de diferente estructura química y origen que acceden al organismo por diferentes vías, predominando la vía digestiva, sin descartar la respiratoria y la dérmica. Un caso particular es la vía parenteral, pero queda limitada a la exposición asociada a la práctica médica^(2,3).

La evidencia clinicoepidemiológica indica que la exposición en las primeras etapas de la vida a los disruptores endocrinos puede inducir cambios en el organismo que lo predisponen a una mayor susceptibilidad a las enfermedades a lo largo de la vida, incluidos los trastornos del neurodesarrollo^(4,5). Pero, a pesar de la información generada hasta el momento en el campo de la experimentación, la clínica y la epidemiología, la regulación de las sustancias químicas se basa fundamentalmente en la evaluación del riesgo de los compuestos químicos tomados uno a uno, sin que se tenga en consideración el efecto combinado de mezclas complejas, las cuales están fuera de cualquier consideración⁶. Esto es especialmente relevante si se tiene en cuenta que la exposición conjunta a múltiples compuestos puede estar asociada a resultados adversos para la salud incluso cuando las concentraciones de las sustancias químicas consideradas individualmente sean inferiores a la consideradas como preocupantes⁷. Además, atañe de forma particular a la regulación de la exposición a disruptores endocrinos, que queda francamente subestimada⁽⁸⁾.

Dentro de este contexto, Caporale *et al.*⁽⁹⁾, liderando un grupo colaborativo de investigadores clínicos, epidemiólogos, básicos y bioestadísticos, han publicado en la revista *Science* los resultados de un estudio multidisciplinar en que investigan de forma conjunta la exposición materna a mezclas precisas de disruptores endocrinos, los resultados de estas mezclas sobre la salud de los niños, las vías moleculares por las que presumiblemente actúan los contaminantes y la respuesta dosis/efecto para la mezcla de compuestos químicos preparada *ex profeso*. Se trata de un trabajo complejo en su ejecución e interpretación, pero que significa una aproximación muy novedosa a la evaluación de la

exposición humana a disruptores endocrinos, que se plantea de forma mucho más real y que traerá como consecuencia la mejora en el proceso de evaluación del riesgo químico que la sociedad europea tanto reclama. Bien merece la pena analizar en profundidad las diferentes premisas en que se fundamenta el trabajo reseñado, por lo que en esta publicación repasaremos los conceptos de disrupción endocrina, los compuestos químicos más habituales en la exposición maternoinfantil y el motivo para su selección en la mezcla experimental, el daño neurológico asociado, la experimentación *in vitro* e *in vivo*, y el papel de la disrupción de la función tiroidea en la consecución del daño.

De la cohorte a la molécula. Impactos adversos de las mezclas de disruptores endocrinos

A diferencia de los estudios que se centran en investigar el efecto disruptor de compuestos químicos individuales, Caporale *et al.*⁽⁹⁾ identifican diferentes compuestos disruptores endocrinos que se asocian con resultados adversos para el neurodesarrollo infantil y cuya presencia está demostrada en la sangre de las madres embarazadas. Para ello, emplean la cohorte Sweden Environmental Longitudinal Mother and Asthma and Allergy-SELMA⁽¹⁰⁾ y combinan los datos epidemiológicos con la información procurada por la toxicología experimental. El empleo de estas cohortes de nacimiento es cada vez más habitual, ya que están proporcionando información muy valiosa en estudios de seguimiento en los que se pretende establecer la relación entre exposición temprana y daño tardío; tal es el caso de los resultados publicados por la cohorte española Infancia y medioambiente, que ha proporcionado información muy valiosa durante los últimos años^(11,12).

Para la parte experimental, Caporale *et al.*⁽⁹⁾ prepararon una mezcla con contaminantes seleccionados de entre los compuestos químicos que se habían detectado en la sangre de las embarazadas y que se asociaron con trastornos en la iniciación del habla y el lenguaje de sus hijos, por ser este parámetro un indicador temprano de déficit de la función intelectual. En la cohorte SELMA, el retraso en el habla, medido a los 30 meses de edad, se asoció con la función cognitiva a los siete años⁽¹⁰⁾. La mezcla experimental que contenía bisfenol-A, ftalatos y compuestos perfluorados, todos ellos disruptores endocrinos bien conocidos, se ensayó primero en modelos *in vitro* que evalúan la regulación de genes específicos y la respuesta celular. Para ello, se emplearon células madre neurales primarias fetales humanas y organoides cerebrales tridimensionales diferenciados a partir de células madre pluripotentes humanas. El análisis transcriptómico mostró que la mezcla interfiere con las vías hormonales y des-

regula la expresión de los genes y las vías biológicas que están relacionadas con los trastornos del espectro autista. De forma particular, los genes recogidos en la base de datos de la Iniciativa de Investigación del Autismo de la Fundación Simons que resultaron afectados fueron, en los organoides, la subunidad α -2 del canal de sodio activado por voltaje SCN2A, que es esencial para la generación y la propagación de los potenciales de acción y cuyas mutaciones deterioran la función del canal; en los progenitores fetales, la glucoproteína transmembrana CD38, cuyas mutaciones y modelos de ratón *knock-out* han demostrado un papel causal en el trastorno autista. Estos resultados indican que la exposición a la mezcla de disruptores endocrinos coincide en blancos genéticos y vías de señalización biológica con lo observado en los trastornos del espectro autista⁽¹³⁾. En segundo lugar, se emplearon los modelos experimentales *in vivo* (*Xenopus laevis* y *Danio rerio*) estandarizados por la OCDE, que sirvieron para explorar las vías de señalización que pudieran ser alteradas por la mezcla experimental, y se encontró que la función tiroidea es clave para definir la vulnerabilidad, vinculándose la alteración tiroidea con los efectos del neurodesarrollo^(14,15). El test *Xenopus Eleutheroembryo Thyroid Assay* explora las hormonas tiroideas en varios niveles de complejidad –síntesis, transporte y metabolismo–. Los renacuajos transgénicos llevan incorporada una proteína verde fluorescente que responde a la triyodotironina. La triyodotironina produce sus efectos al unirse a los receptores específicos, principalmente a través del receptor α 1 de la hormona tiroidea (TR α 1), regulando la expresión de genes implicados en el neurodesarrollo que afectan a funciones como la migración neuronal, la inactivación de la hormona tiroidea o la expresión del morfógeno SHH. La exposición a la mezcla de disruptores endocrinos experimentales afectó a la señalización de las hormonas tiroideas y a la expresión de genes diana de respuesta temprana.

Por último, las estimaciones en la relación dosis-respuesta resultante en los ensayos de la mezcla se utilizaron para estimar la concentración sin efecto biológico, lo que le permitió identificar la proporción de madres de la cohorte SELMA que estaban expuestas a un cóctel de disruptores endocrinos asociado a un efecto adverso. De esta forma se estimó que más de la mitad de las embarazadas habían estado expuestas a niveles indeseables, con el consecuente riesgo para el neurodesarrollo de sus hijos. En definitiva, integrando las pruebas experimentales y epidemiológicas, se estableció la evidencia de un mecanismo plausible y su correlación con los efectos adversos en el neurodesarrollo asociados con el retraso del habla, objetivo de evaluación en el seguimiento clínico. Los resultados subrayan la necesidad de establecer este tipo de estudios, complejos, pero muy útiles, para tener en

consideración el efecto combinado de los disruptores endocrinos que en concentraciones individuales no se asociarían con un efecto adverso⁽⁹⁾.

Disrupción endocrina

Un gran número de las sustancias químicas de síntesis que se liberan al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen efecto sobre el sistema endocrino en la especie humana y en especies animales⁽¹⁶⁾. En algunos casos se trata de compuestos bien conocidos por su capacidad para acumularse y persistir en las cadenas tróficas, como es el caso de los contaminantes orgánicos persistentes conocidos. Otras veces, sin embargo, se trata de contaminantes que parecen no acumularse en el organismo y son excretados con facilidad, aunque su presencia en el entorno (agua, aire, alimentos, utensilios) es tan frecuente que la exposición diaria está asegurada. Muchos de estos contaminantes presentan gran estabilidad e inercia para reaccionar químicamente, por lo que reúnen las características óptimas para haber sido, y ser, empleados en grandes cantidades y con gran libertad, sin especial protección medioambiental. En algunas ocasiones se trata de compuestos a los que los ensayos habituales de toxicidad no habían atribuido efecto tóxico importante, pero que, tras la implementación de nuevos test de ensayo, muestran una actividad hormonal llamativa. Este tipo de compuestos químicos son conocidos en España como disruptores endocrinos, nombre adoptado tras su definición en Estados Unidos por el grupo liderado por Theo Colborn y Pete Myers, y aceptado por consenso en la primera Conferencia Nacional de Disruptores Endocrinos celebrada en Granada en 1996⁽¹⁷⁾.

El término disruptor endocrino define, hoy en día, a un grupo de sustancias químicas de muy diferente origen, estructura y uso. Se trata de sustancias exógenas al organismo, ya sean naturales o sintéticas, que interfieren con la producción, la liberación, el transporte, el metabolismo, la unión, la acción biológica o la eliminación de las hormonas responsables del mantenimiento de la homeostasis interna y la regulación del crecimiento y desarrollo^(1,6,16).

Entre las alteraciones sobre la salud de distintas especies animales (peces, reptiles, pájaros, mamíferos), e incluso del ser humano, que han sido evidenciadas tras la exposición a este grupo de contaminantes se incluyen: disfunciones tiroideas, alteraciones en el crecimiento, aumento de la incidencia de problemas relacionados con el tracto reproductor masculino, disminución de la fertilidad, pérdida en la eficacia del apareamiento, anomalías del comportamiento, alteraciones metabólicas evidentes desde el nacimiento, desmasculinización, feminización y alteraciones del sistema inmune, e

incluso aumento en la incidencia de diferentes tipos de cáncer ⁽¹⁶⁾.

La hipótesis patógena subyacente explica que estas sustancias químicas se comportan como hormonas, alterando la homeostasis normal del sistema endocrino, o, lo que es lo mismo, produciendo un desequilibrio en el balance de estrógenos, andrógenos, progestágenos y hormonas tiroideas a través de mecanismos de acción diversos.

En general, estos compuestos químicos disruptores endocrinos no fueron diseñados como tales y forman parte de mezclas más complejas, es decir, que se emplean como materia prima para la fabricación de otras sustancias, preparados u objetos, que van desde su uso como pesticidas a componentes de cosméticos, pasando por la estructura de plásticos y otros materiales, lo que dificulta enormemente la identificación de las fuentes de exposición y su prevención ⁽¹⁹⁾. Como tales, pueden contener impurezas o ir acompañados de isómeros y congéneres, lo que hace muy difícil el estudio de su metabolismo y seguimiento a través de los ecosistemas y dentro de los seres vivos. Así, por ejemplo, en un preparado complejo, como es la formulación de un pesticida, no sólo se ha detectado actividad hormonal en los productos considerados activos, sino también en los productos 'inertes', como los agentes dispersantes que se pueden haber añadido en su formulación, o incluso en algunos de sus metabolitos.

La investigación de los efectos de los disruptores endocrinos está resultando mucho más compleja de lo que era previsible y ha desvelado determinados aspectos de la biología del desarrollo hasta ahora desconocidos. Estos compuestos, por ejemplo, son capaces de intervenir tanto en la morfogenia mamaria como durante la formación del aparato genital masculino y femenino o en el desarrollo cerebral, convirtiéndose en verdaderos retos del neurodesarrollo del recién nacido ^(4,19). Es precisamente durante el período en el que ocurre este desarrollo crítico de un individuo cuando la exposición a las hormonas ambientales puede determinar la aparición de efectos irreversibles, generalmente no manifestados hasta la edad adulta. Aunque sutiles, estos efectos pueden derivar en graves consecuencias para el individuo y para la población general.

Estas características particulares hacen a los disruptores endocrinos distintos a otros tóxicos medioambientales y condicionan cualquier aproximación a la relación de causalidad buscada entre exposición y enfermedad ⁽²⁰⁻²²⁾. Esta forma especial de toxicidad se debe a que:

a. el momento de la exposición es decisivo para determinar el carácter, la gravedad y la evolu-

ción posterior del efecto. Los efectos son distintos sobre el embrión, el feto, el organismo perinatal o el adulto. Si actúan durante un período crítico, como los estadios tempranos de la vida, caracterizados por una rápida diferenciación celular y organogenia, pueden producir lesiones irreversibles;

- b. los efectos pueden no aparecer en el momento de la exposición. El efecto puede no estar presente en el nacimiento y permanecer latente durante años, y evidenciarse en la madurez del individuo o en la descendencia en lugar de en los individuos expuestos, mostrándose en una segunda o una tercera generaciones;
- c. no existe un umbral de concentración preciso para el desarrollo del efecto toxicológico, ya que depende, en parte, del estado hormonal del individuo expuesto, o, lo que es lo mismo, de los niveles de las hormonas en ese individuo en el momento de la exposición. En cualquier caso, ese nivel de concentración efectiva es muy inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos distintos de la disrupción endocrina, dada la sensibilidad de los sistemas a los bajos niveles de hormonas; y
- d. es posible la acción combinada de los disruptores, que pueden dar lugar, al actuar conjuntamente, a un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo.

La principal vía de entrada de estos contaminantes es, muy posiblemente, la digestiva, no sólo por el consumo de productos vegetales/animales contaminados, sobre todo con pesticidas y fitosanitarios, sino por la ingesta de productos de origen animal (concretamente de las partes más grasas de estos alimentos para el caso de los contaminantes liposolubles), por el empaquetado, procesado y preparación de los alimentos o por el agua de bebida, posible vehículo de contaminantes. Existen otras vías de exposición, como la respiratoria y la dérmica, a las que contribuyen mucho la contaminación ambiental exterior e interior y la cosmética, respectivamente ¹⁸.

Censo de disruptores endocrinos: bisfenoles, ftalatos y perfluorados

De los cerca de 144.000 compuestos químicos que la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) tiene reconocidos como producidos por síntesis, no más de 1.500 parecen interactuar con los sistemas de control hormonal en los seres vivos ⁽²³⁾. No obstante, algunos de ellos tienen una gran aplicación en prácticas agroalimentarias y

en la producción de objetos de consumo, ya sean cosméticos o plásticos, por lo que la posibilidad de exposición humana es altamente probable. Del conjunto de disruptores endocrinos que se recogen en la [tabla 1](#), se han seleccionado para su descripción más detallada los que forman parte del cóctel fabricado ex profeso para la mezcla experimental del trabajo de Caporale ⁽⁹⁾. A continuación se presentan datos más concretos sobre nomenclatura y características de los bisfenoles, los ftalatos y los compuestos perfluorados.

Los ftalatos son un grupo de compuestos diésteres del ácido ftálico con alcoholes de cadena recta o ramificada que se utilizan generalmente como plastificantes para añadir flexibilidad a los productos de consumo hechos de plástico. Cada año se utilizan cerca de ocho millones de toneladas de ftalatos. Los ftalatos pueden ser de cadena larga, como los de bis(2-etilhexilo), de bencilbutilo y de diisononilo, o de cadena corta, como el de dietil y el de di-n-butilo. Los primeros se utilizan como aditivos del cloruro de polivinilo y están presentes en materiales de construcción, envases de alimentos y muchos otros productos de consumo. Los ftalatos de cadena corta se utilizan en adhesivos, cosméticos y productos de cuidado personal. Los ftalatos no están unidos químicamente al polímero plástico o a otras sustancias, por lo que pueden liberarse fácilmente en el aire o lixiviarse del plástico, lo que provoca la contaminación de los alimentos y del medio ambiente. Mientras que la vía digestiva se considera la principal fuente de exposición a los ftalatos de cadena larga, para los ftalatos de cadena corta son la vía inhalatoria y la dérmica las formas dominantes ⁽²⁴⁾. En 1999, la Unión Europea prohibió el uso de tres ftalatos (de bis(2-etilhexilo), dibutilo y bencilbutilo) en la fabricación de juguetes y artículos de puericultura ⁽²⁵⁾. En 2011, estos tres ftalatos y el de diisobutilo se añadieron a la lista de candidatos de REACH debido a su presunta toxicidad para la reproducción, y están bajo el punto de mira de los organismos reguladores debido a sus efectos sobre la función tiroidea y el desarrollo infantil ^(26,27), que buscan biomarcadores que ilustren sobre las vías de interferencia en la homeostasis interna ⁽²⁸⁾.

Los bisfenoles se utilizan en la fabricación de polímeros plásticos, como el policarbonato y las resinas epoxi, y como aditivos en otras aplicaciones. La dieta representa la principal fuente de exposición ²⁹. El bisfenol más conocido, producido y utilizado es el bisfenol A (BPA), cuya producción mundial en 2015 se estimó en 5,4 millones de toneladas. A pesar de que la actividad hormonal del BPA se conoce desde 1936, no es hasta muy recientemente que la ECHA lo ha clasificado como disruptor endocrino. Debido a la preocupación por los efectos sobre el neurodesarrollo ⁽³⁰⁻³³⁾ y otros efectos tóxicos vinculados al efecto hormonal ⁽³⁴⁻³⁷⁾, la Unión Europea

prohibió el BPA, primero en los biberones, en 2011, y más tarde se ha restringido su uso en el papel térmico. Pendiente está la decisión de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria de reducir la ingesta máxima permitida de BPA en un factor de 100.000 veces al pasar el nivel máximo permitido de 4 µg/kg de peso/día a 0,04 ng/kg de peso corporal/día. Esta medida tan drástica viene amparada por la evidencia de efectos adversos para los niveles de exposición que se pretenden reducir y que son superados por cerca del 80% de la población europea. La industria química ha puesto en el mercado sustitutos al BPA, como el bisfenol S y el bisfenol F, que, sin embargo, tienen propiedades similares al BPA y se sospecha que tienen una toxicidad parecida ^(38,39).

Las sustancias alquiladas perfluoradas y polifluoradas (PFAS) son sustancias químicas persistentes que suscitan preocupación por la salud en todo el mundo dada su ubicuidad ⁽⁴⁰⁾. Representan un grupo de más de 4.700 sustancias químicas de síntesis, y el ácido perfluorooctanoico y el ácido perfluorooctano sulfónico derivado son los dos más difundidos y estudiados de esta clase química. Las PFAS forman parte de una gran variedad de productos de consumo y aplicaciones industriales debido a propiedades químicas y físicas únicas, como la repelencia a la grasa y al agua, la resistencia a la temperatura y a otros productos químicos, y su capacidad tensoactiva. Las PFAS se han utilizado en espumas contra incendios, revestimientos metálicos antiadherentes, envases alimentarios, cosméticos, textiles, fotografía, cromados, plaguicidas y productos farmacéuticos. Las PFAS son de difícil degradación y se acumulan, a pesar de no ser lipofílicas, en los seres humanos, los animales y el medio ambiente, y se suman a la carga total de otros compuestos químicos persistentes a los que están expuestas las personas, aumentando el riesgo de efectos sobre la salud y, especialmente, los problemas del neurodesarrollo mediados por la disrupción de la actividad de las hormonas tiroideas ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Aunque es necesaria más información, lo cierto es que gran parte de las revisiones llevadas a cabo coinciden en la preocupación de la exposición materno-infantil a PFAS y los efectos sobre la función tiroidea ⁽⁴⁴⁾.

Los disruptores endocrinos pueden interferir con el sistema de las hormonas tiroideas en cualquier nivel, desde la producción de las hormonas, la biodisponibilidad y la función, hasta la regulación de la retroalimentación hipotalámico-hipofisario-periférica, pasando por la síntesis, el almacenamiento y la secreción por parte de la tiroides, las proteínas de transporte del suero, la absorción por los transportadores transmembrana celulares, el metabolismo, la activación intracelular o la inactivación por desyodasas, la modulación de los receptores específi-

Tabla 1. Algunos ejemplos de grupos de compuestos químicos que actúan como disruptores endocrinos, incluyendo posibles fuentes de exposición humana.

Grupo de compuestos químicos disruptores endocrinos	Ejemplo de fuente de exposición	Alternativas, consejos y recomendaciones
Pesticidas organoclorados (antiguos, como el DDT)	Residuo ambiental y alimentario	Prevenir la exposición alimentaria a alimentos grasos: limitar el consumo de leche y grasas animales contaminadas
Pesticidas organofosforados y carbamatos (como el clorpirifós)	Agricultura intensiva	Optar por la producción ecológica
Antifúngicos en la agricultura (vinclozolina)	Vinos	Exigir su prohibición en los vinos
PCB	Transformadores eléctricos Aislantes eléctricos	Exigir la retirada definitiva de transformadores eléctricos antiguos y aislantes
PBB y PBDE	Retardantes del fuego en la electrónica	Exigir su prohibición en electrónica. Evitar plásticos reciclados
	Retardantes del fuego en los textiles	Exigir su prohibición en ropa y artículos manufacturados. Controlar los residuos en vertederos
	Retardantes del fuego en la gomaespuma	Eliminar estos materiales en el hogar: colchones y rellenos sofás
Perfluorados (PFOS, PFOA)	Recubrimientos en sartenes y utensilios de cocina	Restringir su uso y advertir de su empleo continuado. Comprar libre de PFOA
	Papel antigrasa en alimentos	Restringir su uso y advertir de su empleo continuado
BPA-policarbonato	Cedés, lentes, plásticos en la cocina, ordenadores, automóviles, cristalerías...	Exigir la regulación de su empleo y su eliminación incontrolada en los vertederos
	Biberones	Prohibidos en la Unión Europea en 2011. No emplear microondas. No verter agua hirviendo. Usar biberones de otros plásticos
BPA-resinas epoxi	Papel y cartón reciclados en envases alimentarios. Pegamentos	Exigir la regulación de la composición del papel reciclado y su rol en la economía circular
	Recubrimiento interior latas de conserva	Prohibidos en la Unión Europea en 2018 para niños menores de 3 años. Exigir la identificación de los envases. Revisada la ingesta máxima en febrero de 2022
BPA	Tiques de caja. Papel térmico	Prohibidos en la Unión Europea en 2020. Asegurar su retirada en los tiques
Ftalatos	Ablandador del plástico en chupetes y mordedores.	Controlar su prohibición en plásticos para la infancia
	Flexibilizador del PVC	Exigir PVC sin ftalatos
	Cosmética	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos
Parabenes	Cosmética	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos
	Alimentos preparados	Exigir su retirada. Optar por comida hecha en casa
Benzofenonas Canfenos Cinamatos	Filtros ultravioleta empleados en cosmética y envases de plástico	Regular su uso y exigir la declaración de la composición porcentual en cosméticos

BPA: bisfenol A; DDT: diclorodifeniltricloroetano; PBB: bifenilos polibromados; PCB: bifenilos policlorados; PBDE: éteres de polibromodifenilo; PFOA: ácido perfluorooctanoico; PFOS: sulfonato de perfluorooctano; PVC: cloruro de polivinilo.

cos intracelulares o la eliminación metabólica de la hormona activa ⁽¹⁵⁾. Es decir, cualquier etapa de la acción hormonal tiroidea puede ser jaqueada por algún disruptor endocrino, por lo que la prevención de la exposición mediante medidas reguladoras más estrictas es una necesidad urgente.

Bibliografía

- Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, eds. State of the science of endocrine disrupting chemicals- 2012. Geneva: World Health Organization; 2013.
- Testai E, Hartemann P, Rodríguez-Farre E, Rastogi SC, Bustos J, Gundert-Remy U, Hensten A, et al; Ms Scientific Committee SCENIHR. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 79: 106-7.
- Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, et al. Presence of bisphenol A and parabens in a neonatal intensive care unit: an exploratory study of potential sources of exposure. *Environ Health Perspect* 2019; 127:117004.
- Colborn T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect* 2004; 112, 944-9.
- Vilahur N, Fernández MF, Bustamante M, Ramos R, Fornis J, Ballester F, et al. In utero exposure to mixtures of xenoestrogens and child neuropsychological development. *Environ Res* 2014; 134: 98-104.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SA, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's second Scientific Statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2015; 36: e1-150.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee D-H, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012; 3: 378-455.
- Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 19: 105-11.
- Caporale N, Leemans M, Birgersson L, Germain PL, Cheroni C, Borbély G, et al. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science* 2022; 375: eabe8244.
- Bornehag CG, Moniruzzaman S, Larsson M, Lindström CB, Hasselgren M, Bodin A, et al. The SELMA study: a birth cohort study in Sweden following more than 2000 mother-child pairs. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 456-67.
- Fernandez MF, Sunyer J, Grimalt J, Rebagliato M, Ballester F, Ibarluzea J, et al. The Spanish Environment and Childhood Research Network (INMA study). *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210: 491-3.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, et al; INMA Project. Cohort profile: the INMA –Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood)– Project. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 930-40.
- Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol Autism* 2020; 11: 69.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-9.
- Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355: 240-8.
- Demeneix B, Slama R. Endocrine disruptors: from scientific evidence to human health protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs Directorate General for Internal Policies of the Union PE 608.866-March 2019.
- Olea N, Olea-Serrano MF. Oestrogens and the environment. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 491-6.
- Olea N. Libérate de tóxicos. Guía para evitar los disruptores endocrinos. Barcelona: RBA; 2019.
- Birks L, Casas M, Garcia AM, Alexander J, Barros H, Bergström A, et al. Occupational exposure to endocrine-disrupting chemicals and birth weight and length of gestation: a european meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1785-93.
- Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Llorca J, et al. Total effective xenoestrogen burden in serum

- samples and risk for breast cancer in a population-based multicase-control study in Spain. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1575-82.
21. Lopez-Espinosa MJ, Silva E, Granada A, Molina-Molina JM, Fernandez MF, Aguilar-Garduño C, et al. Assessment of the total effective xenoestrogen burden in extracts of human placentas. *Biomarkers* 2009; 14: 271-7.
 22. Vilahur N, Bustamante M, Byun HM, Fernandez MF, Santa Marina L, Basterrechea M, et al. Prenatal exposure to mixtures of xenoestrogens and repetitive element DNA methylation changes in human placenta. *Environ Int* 2014; 71: 81-7.
 23. European Chemicals Agency (ECHA). Candidate List of substances of very high concern for authorization. URL: www.echa.europa.eu/en/web/guest/candidate-list-table.
 24. Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballesster F, Olea N, et al; INMA Project. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int* 2011; 37: 858-66.
 25. Liroy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2015; 25: 343-53.
 26. Morgenstern R, Whyatt RM, Insel BJ, Calafat AM, Liu X, Rauh VA, et al. Factor-Litvak. Phthalates and thyroid function in preschool age children: sex specific associations. *Environ Int* 2017; 106: 11-8.
 27. Bornehag CG, Lindh C, Reichenberg A, Wikström S, Unenge Hallerback M, Evans SF, et al. Association of prenatal phthalate exposure with language development in early childhood. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 1169-76.
 28. Baken KA, Lambrechts N, Remy S, Mustieles V, Rodríguez-Carrillo A, Neophytou CM, et al. A strategy to validate a selection of human effect biomarkers using adverse outcome pathways: proof of concept for phthalates and reproductive effects. *Environ Res* 2019; 175: 235-56.
 29. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007; 24: 139-77.
 30. Mustieles V, Pérez-Lobato R, Olea N, Fernández MF. Bisphenol A: human exposure and neurobehavior. *Neurotoxicology* 2015; 49: 174-84.
 31. Perez-Lobato R, Mustieles V, Calvente I, Jimenez-Diaz I, Ramos R, Caballero-Casero N, et al. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children. *Neurotoxicology* 2016; 53: 12-9.
 32. Rodríguez-Carrillo A, Mustieles V, Pérez-Lobato R, Molina-Molina JM, Reina-Pérez I, Vela-Soria F, et al. Bisphenol A and cognitive function in school-age boys: is BPA predominantly related to behavior? *Neurotoxicology* 2019; 74: 162-71.
 33. Mustieles V, Rodríguez-Carrillo A, Vela-Soria F, D'Cruz SC, David A, Smagulova F, et al. BDNF as a potential mediator between childhood BPA exposure and behavioral function in adolescent boys from the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2022; 10: 803: 150014.
 34. Mustieles V, Casas M, Ferrando-Marco P, Ocón-Hernández O, Reina-Pérez I, Rodríguez-Carrillo A, et al. Bisphenol A and adiposity measures in peripubertal boys from the INMA-Granada cohort. *Environ Res* 2019; 173: 443-51.
 35. Mustieles V, Ocón-Hernandez O, Mínguez-Alarcón L, Dávila-Arias C, Pérez-Lobato R, Calvente I, et al. Bisphenol A and reproductive hormones and cortisol in peripubertal boys: the INMA-Granada cohort. *Sci Total Environ* 2018; 618: 1046-53.
 36. Peinado FM, Lendínez I, Sotelo R, Iribarne-Durán LM, Fernández-Parra J, Vela-Soria F, et al. Association of urinary levels of bisphenols A, F, and S with endometriosis risk: preliminary results of the EndEA study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1194.
 37. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Delfrade J, Chirlaque MD, Colorado S, et al. Bisphenol-A exposure and risk of breast and prostate cancer in the Spanish European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Environ Health* 2021; 20: 88.
 38. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Sáenz JM, Real M, Fernández MF, et al. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 127-36.

39. Mustieles V, D'Cruz SC, Couderq S, Rodríguez-Carrillo A, Fini J-B, Hofer T, et al. Bisphenol A and its analogues: a comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring. *Environ Int* 2020; 144: 105811.
40. Serrano L, Iribarne-Durán LM, Suárez B, Artacho-Cordón F, Vela-Soria F, Peña-Caballero M, et al. Concentrations of perfluoroalkyl substances in donor breast milk in Southern Spain and their potential determinants. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 236: 113796.
41. Freire C, López-Espinosa MJ, Fernández M, Molina-Molina JM, Prada R, Olea N. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and TSH status in newborns from Southern Spain. *Sci Total Environ* 2011; 409: 3281-7.
42. Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, Lopez-Espinosa MJ, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 901-9.
43. Ramos R, Freire C, Julvez J, Fernández MF, García-Esteban R, Torrent M, et al. Association of ADHD symptoms and social competence with cognitive status in preschoolers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013; 22: 153-64.
44. Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int* 2017; 99: 15-28.

II CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA TIROIDEA EN LA INFANCIA

25 de Marzo
2022
Hotel Ayre Colón
Madrid
GRUPO DE TRABAJO
TIROIDES SEEP

09:00 - 9:30

INAUGURACIÓN Y PRESENTACIÓN.

Dra. Itxaso Rica Echevarría. Presidenta de la SEEP.
Dra. Susana Ares Segura. Coordinadora del grupo de tiroides de la SEEP.

09:30 - 10:15

CONFERENCIA INAUGURAL: NUEVOS PARADIGMAS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO.

Dr. José Carlos Moreno Navarro. Hospital Universitario la Paz. Madrid.
Modera: Dra. Gema Grau Bolado. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya.

10:15 - 11:15

MÓDULO HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

Modera: Dra. Amparo Rodríguez Sánchez. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

- Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito.
Dra. Marina Mora Sitja. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Evolución psicológica y calidad de vida en el hipotiroidismo congénito.
Dra. Esther González Ruiz de León. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

11:15 - 11:45

PAUSA CAFÉ

11:45 - 12:45

SEMINARIO: CONTROVERSIAS EN CRIBADO NEONATAL. Dificultades vs. beneficios en la implantación del cribado de Hipotiroidismo congénito central

Modera: Dr. José Carlos Moreno Navarro. Hospital Universitario la Paz. Madrid.

- 20 años de experiencia clínica con un programa de cribado neonatal con T4 y TSH.
Dra. Gema Grau Bolado. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Vizcaya.
- Retos del laboratorio de cribado neonatal en la detección del hipotiroidismo congénito central.
Dra. Rosa María López. Hospital Clínic. Barcelona.

12:45 - 13:45

MÓDULO HIPOTIROIDISMO DE LA PREMATURIDAD. Valoración de la función tiroidea en el prematuro.

Modera: Dra. María Alija Merillas. Clínica Universidad de Navarra. Madrid.

- Protocolo de cribado de la función tiroidea en recién nacidos prematuros de menos de 31 semanas.
Dra. Ariadna Campos Martorell. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- Puntos clave de la reciente publicación en *Anales de Pediatría* 2020. Evaluación de la función tiroidea en el recién nacido pretérmino o de muy bajo peso.
Dra. Susana Ares Segura. Hospital Universitario la Paz. Madrid.

14:00 - 15:00

ALMUERZO

15:00 - 16:15

MÓDULO CASOS CLÍNICOS.

Modera: Dra. Constanza Navarro Moreno. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

- Bocio intraútero en madre con enfermedad de Graves-Basedow: ¿hipo/hipertiroidismo fetal?
Dra. María Chueca Guindulain. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona, Navarra.
- Bocio fetal por mutación bialélica del gen TPO con diagnóstico y tratamiento intraútero.
Dra. Carla Pretel Echaburu y Dra. Paula Casano Sancho. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
- Resistencia a hormonas tiroideas tipo Alfa (THRA).
Dr. José Ignacio Perales. Hospital HC Miraflores. Zaragoza.

16:15 - 17:45

MÓDULO NOVEDADES CLÍNICAS.

Modera: Dra. María Chueca Guindulain. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona, Navarra.

- Manejo del nódulo tiroideo en la edad pediátrica.
Dra. Paula Casano Sancho. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona
- Disruptores endocrinos y su afectación al tiroides.
Dr. Nicolás Olea Serrano. Universidad de Granada.

17:45 - 18:00

CLAUSURA.

Dra. Itxaso Rica Echevarría. Presidenta de la SEEP.
Dra. Susana Ares Segura. Coordinadora del grupo de tiroides de la SEEP.