

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: tirotropina

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.

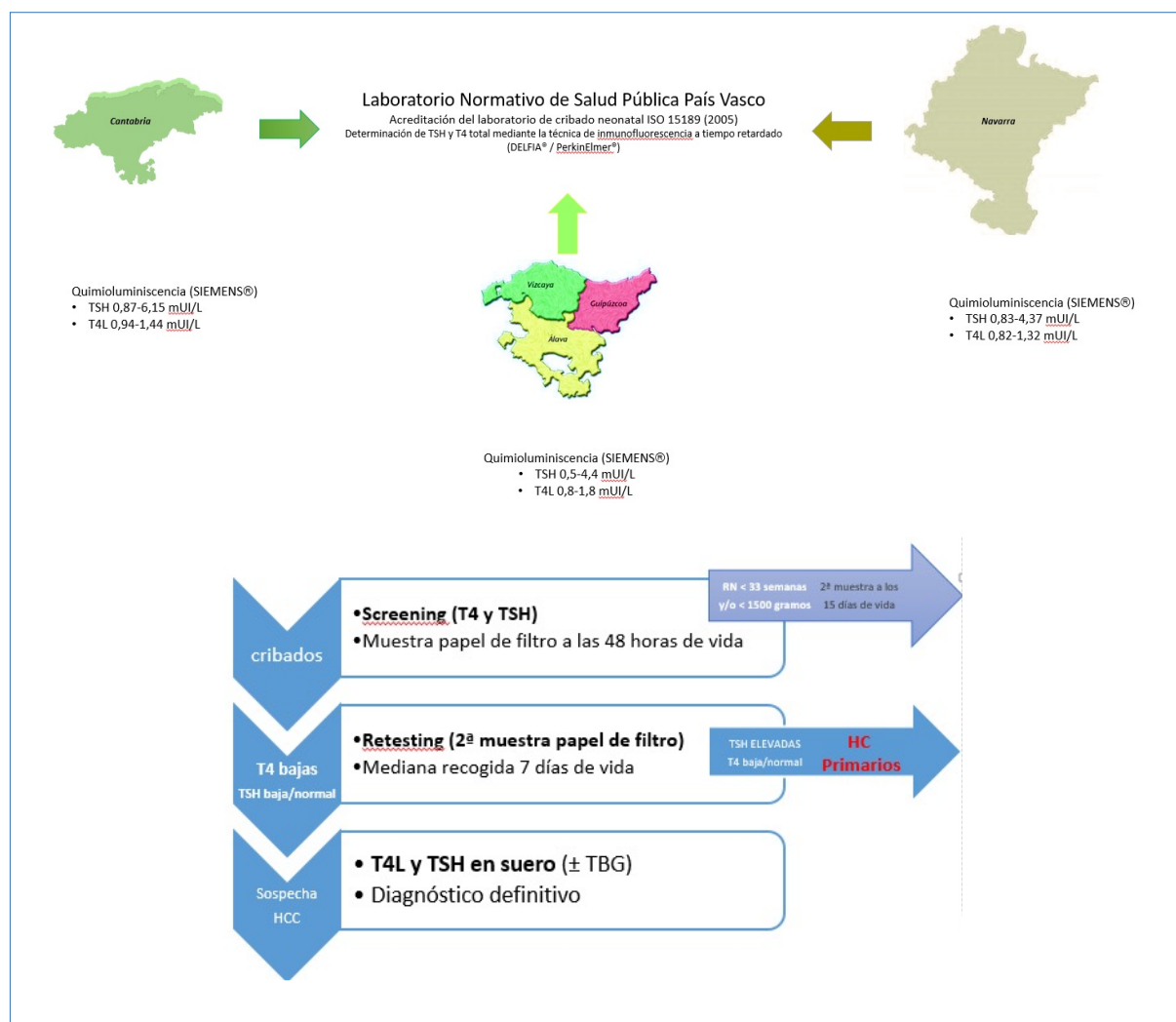


Figura 1. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito central en la Comunidad Autónoma del País Vasco, Navarra y Cantabria.

Fisiopatología del hipotiroidismo congénito central

El hipotiroidismo se define como hipofunción de la glándula tiroides 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 tiroides 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: tiotropina.

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 tirosinasa	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 calloso
<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.

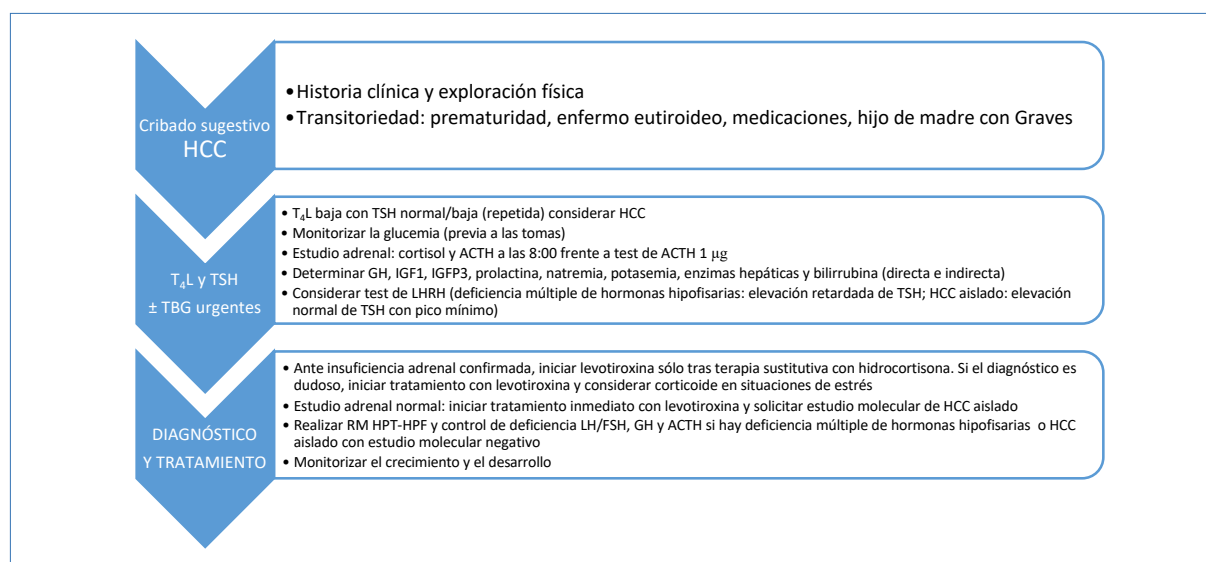


Figura 2. Algoritmo de manejo propuesto ante el cribado neonatal sugestivo de hipotiroidismo congénito central. Adaptado de Van Trotsenburg et al ⁽¹⁾.

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 Jaurlaritza) 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, Fukushima 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.
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, Scheeps 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.