



**BUAP**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Facultad de Medicina BUAP  
Hospital Para El Niño Poblano**

“Epidemiología de pacientes del estado de Puebla referidos al Hospital  
Para el Niño Poblano con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el año  
2018.”

**Tesis para obtener el diploma de:  
Especialidad en Pediatría**

**Presenta**

Dr. Carlos Mario Balcázar Ochoa



**Asesores:**

Dra. Jessica Chantal García Téllez

MC. Dr Froylan Eduardo Hernández Lara González

**H. Puebla de Zaragoza. Noviembre 2019**

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco a mi familia durante esta etapa, que me apoyaron sobre todas las cosas y me comprendieron por las ausencias en momentos importantes; Mamá y Papá los amo sobre todas las cosas.

A mis hermanos Ale y Luis, que siempre me levantan y empujan a seguir cumpliendo nuevas metas y retos. Los amo.

A mi compañera y novia Diana, que junto a ella somos un equipo incomparable. Gracias por todo.

## ÍNDICE

DEDICATORIA	2
ÍNDICE	3
1. RESUMEN	5
2. MARCO TEÓRICO	
2.1 ANTECEDENTES GENERALES	6
2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	6
3. JUSTIFICACIÓN	19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
6. OBJETIVOS	
6.1 OBJETIVO GENERAL	21
6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
7. HIPÓTESIS	21
8. DISEÑO DEL ESTUDIO	22
9. MARCO MUESTRAL	
9.1 LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO	22
9.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO	22
9.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	22
9.4 DISEÑO DEL MUESTRO	22
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
9.1 CRITERIOS DE INCUSIÓN	23
9.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
9.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	23
11. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO	25
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
13. ASPECTOS ÉTICAS	27
14. RESULTADOS	28
15. DISCUSIÓN	32
16. CONCLUSIONES	33
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

## **LISTA DE CUADRO**

<b>CUADRO</b>	<b>PAGINA</b>
1. Características Generales	<b>28</b>
2. Municipios del estado de Puebla	<b>29</b>
3. Causas de hipotiroidismo	<b>30</b>
4. Sintomas de referencia	<b>31</b>

## RESUMEN

*Introducción.* El hipotiroidismo congénito es una enfermedad endocrina caracterizada por la insuficiencia en la síntesis de hormonas tiroideas. Su incidencia previa a los programas de tamiz neonatal es de 1:7000 a 1:10000. Con una relación mujer-hombre de 2:1. Es de suma importancia debido a que es la primera causa de retraso mental prevenible.

*Objetivo.* Describir la epidemiología de los pacientes referidos al Hospital del Niño Poblano con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en el año 2018.

*Material y Métodos.* Estudio retrospectivo y observacional de los pacientes referidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en el año 2018. Se realizó búsqueda en el sistema informativo de nuestro hospital, con búsqueda directa en el expediente electrónico.

*Resultados.* Se registraron 263 casos de referencia, no se descartó o eliminó ninguno de los casos. Se reportó una relación de género Masculino:Femenino de 1:1.3. Con un rango de edad, de 10 meses a 21 años con 4 meses. Los principales municipios de referencia fueron: Puebla 60 casos (22.81%), Cholula 13 (4.94%), Atlixco 9 (3.4%), Tehuacán 7 (2.66%), San Martín Texmelucan / Tecamachalco con 6 (2.28%). De los pacientes referidos, sólo en el 42.20% de los casos se diagnosticó un cuadro de Hipotiroidismo Congénito.

*Conclusiones.* Existe una ligera mayor frecuencia de pacientes femeninos que masculinos. Se debe de realizar estudio multicéntrico para poder identificar los principales sitios de referencia de los pacientes, con el fin de identificar etiologías geográficas y una incidencia certera.

## **MARCO TEÓRICO**

### **I. ANTECEDENTES GENERALES**

#### **A. INTRODUCCION**

El término hipotiroidismo congénito (HC) fue introducido por Radwin hace más de 60 años cuando describió a niños con retraso mental y retardo de crecimiento.<sup>1</sup>

Se define como la deficiencia de hormonas tiroideas presente al nacimiento y es la causa más frecuente de patología endocrinológica en el recién nacido y una de las causas más comunes prevenibles de retraso mental a nivel mundial. Afecta más frecuentemente a mujeres con una relación de hasta 2 casos por 1 masculino. La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito no presentan manifestaciones clínicas o son muy leves, por lo que es muy importante detectarlo tempranamente mediante el tamiz neonatal, ya que es determinante para el pronóstico neurológico y su tratamiento oportuno. Los signos más prevalentes son ictericia y hernia umbilical.<sup>2</sup>

#### **B. DEFINICION**

El hipotiroidismo congénito (HTC) es una enfermedad detectable al nacimiento que constituye una urgencia pediátrica que, de no tratar oportunamente, condiciona a consecuencias graves como el retraso mental que es irreversible. Es una enfermedad endocrina caracterizada por la disminución tisular de la actividad biológica de las hormonas tiroideas, ya sea por una resistencia periférica a su acción, alteración de su transporte o de su metabolismo. La historia natural del HTC se ha modificado globalmente gracias a los programas de detección por medio del tamizaje neonatal (TN), el cual se realiza a todos los recién nacidos (RN) aparentemente sanos o asintomáticos.<sup>3</sup>

## **C. EPIDEMIOLOGIA**

Su incidencia previa a los programas de tamiz neonatal era de 1:7000 a 1:10000. Sin embargo, con el advenimiento de estos programas se reporta una incidencia de 1:3000-3500 recién nacidos vivos.<sup>3</sup> Con una relación mujer-hombre de 2:1.<sup>2</sup>

Su incidencia varía de acuerdo a la ubicación geográfica de los países así como su etnicidad. La Organización Mundial de Salud refiere que en Asia, África y América Latina cuentan con países con graves problemas de deficiencia de yodo, presentando mayores prevalencias de patologías tiroideas. Además la incidencia aparece más elevada en casos de nacimientos gemelares (1:900) e incluso mayor en embarazos múltiples. En México existen variaciones en la prevalencia regional siendo mayor en el estado de Quintana Roo en 8.13 < 10000. Además debemos mencionar que en nuestro país contamos principalmente con dos servicios de salud importantes y en los cuales se describen diferencias en cifras de incidencia de hipotiroidismo. De acuerdo a registros de la Secretaría de Salud para el 2006 la incidencia fue de 1,300.<sup>4</sup>

Gracias al Tamiz se estima una prevalencia mundial de HTC de dos a tres casos por cada 10 000 recién nacidos. Pero debemos recordar la desigualdad de oportunidades y acceso a servicios de detección a nivel global, por lo que estas cifras cambian según el país. Por ejemplo, Toublanc<sup>9</sup> y otros autores sostienen que, en Estados Unidos de América, en la población de origen "hispano", se llegan a presentar hasta 5.28 casos por cada 10 000 RN (1:1 894).<sup>4</sup>

## **D. CLASIFICACIÓN**

El hipotiroidismo congénito se clasifica en permanente y transitorio. El primero se refiere a una deficiencia persistente de hormonas tiroideas que requiere tratamiento durante toda la vida. Por el contrario, el hipotiroidismo congénito transitorio se refiere a una deficiencia temporal de hormonas tiroideas, descubierto en el nacimiento, pero con una recuperación normal de la producción

de hormonas tiroideas. La recuperación ocurre en los primeros meses o años de vida.<sup>5</sup>

El hipotiroidismo congénito permanente se divide en:

- Hipotiroidismo primario: debido a una alteración a nivel de glándula tiroidea.
- Hipotiroidismo secundario o central debido a una deficiencia de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- Hipotiroidismo periférico debido a defectos en el transporte, metabolismo o acción de las hormonas tiroideas.<sup>1</sup>

El hipotiroidismo congénito primario, es la forma más común de hipotiroidismo congénito, ocurre como el resultado de un defecto en el desarrollo de la glándula del tiroides conocido como disgenesias tiroideas y que ocurre en el 85% de los casos, o bien, por un defecto en la biosíntesis de las hormonas tiroideas conocido como dishormonogénesis y que ocurre en el 10-15% de los casos. Las disgenesias tiroideas se presenta en tres principales formas: ectopia tiroidea, agenesia tiroidea e hipoplasia tiroidea.<sup>5,6</sup> Las dishormonogénesis son generalmente transmitidas de manera autosómica recesiva. La mayoría de las ocasiones se debe a un defecto de la actividad de la tiroperoxidasa, enzima responsable de acoplar el yodo con las tiroglobulina en la glándula tiroidea formando triyodotiroinina y tetrayodotironina.<sup>5</sup>

En México la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente es por ectopia tiroidea la cual ocurre hasta en el 57%, seguida de agenesia tiroidea en 36% y el 7% a dishormonogénesis.<sup>8</sup>

### **E. CUADRO CLÍNICO**

El hipotiroidismo congénito se divide en causas permanentes y transitorias. Dentro de las permanentes se incluyen las disgenesias tiroideas y las dishormonogénesis, que describo a continuación: a) migración incompleta o aberrante del esbozo tiroideo, provocando una glándula ectópica; b) diferenciación o crecimiento defectuoso, resultando en agenesia tiroidea o

atirosis, c) bloqueo total o parcial de los procesos de síntesis y secreción de hormonas tiroideas, o dishormonogénesis con o sin bocio.

Como mencioné previamente, existe predominancia por el sexo femenino en la epidemiología del HTC primario. Existen teorías en las que se sugiere a las mujeres como más susceptibles de desarrollar HTC o que los fetos femeninos con HTC tienen mayor sobrevivencia uterina comparada con los masculinos.<sup>1,2</sup>

La gran mayoría (más del 95%) de los niños con HTC presentan manifestaciones leves o ninguna manifestación al nacimiento. En una revisión realizada en el Programa Nacional, se encontró que los datos clínicos más frecuentemente observados al momento del diagnóstico consistieron en: Hernia umbilical (43%), ictericia (41%), estreñimiento (36%), fontanela posterior amplia (33%) y macroglosia (29%). La ictericia suele ser de predominio indirecto.<sup>2, 5-7</sup>

Los datos clínicos dependerán de la edad de presentación:

-Neonatal. Fontanela posterior mayor 5cm, problemas a la alimentación, estreñimiento, macroglosia, inactividad, hernia umbilical, piel moteada y piel seca.

-Infancia y Adolescencia. Talla baja, retraso variable en la edad ósea, dentición retardada, pubertad retrasada, pubertad precoz, trastornos menstruales, retraso mental, somnolencia, depresión, bajo rendimiento escolar, alopecia, cutis marmorata, sobrepeso, anorexia, hipercolesterolemia, bradicardia, derrames pleurales, cardiomegalia, intolerancia al frío.<sup>8</sup>

## **F. DIAGNÓSTICO**

### **A. Tamiz neonatal**

A nivel mundial se estima una población neonatal de aproximadamente 130 millones al año, y se estima que a sólo el 29% (37 millones) se les realiza tamiz neonatal, de los cuales aproximadamente 12,000 niños/año son detectados con hipotiroidismo.<sup>9</sup> Existen varias estrategias que a continuación se enumeran:

**1** La medición inicial de tetrayodotironina (T4), de encontrarse baja se hace la confirmación con la medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH)

**2** La medición inicial de TSH

**3** La medición primaria simultánea de T4 y TSH

Históricamente en países como México se utiliza la segunda estrategia (medición primaria de TSH), ya que permite la detección de la mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito primario al ser muy sensible además de ser de bajo costo. La desventaja que presenta es que no detecta hipotiroidismo de origen central ni casos de elevación tardía de TSH, para ellos lo ideal sería la medición simultánea de T4 y TSH<sup>9, 10</sup>

Cada programa de tamizaje para HC ajusta los puntos de corte de las concentraciones de TSH para maximizar la sensibilidad y minimizar la tasa de “re-llamado”. Particularmente en México se realiza mediante la prueba de ELISA y usando como punto de corte TSH mayor o igual a 10  $\mu$ U/mL. La muestra se toma por punción y goteo de talón, impregnando un papel filtro entre el segundo y quinto días de vida. Las mediciones antes de este periodo aumentan los casos de falsos positivos, y su medición tardía aumenta el retraso en el inicio del tratamiento.<sup>4,10</sup>

El resultado del TN debe notificarse antes de los primeros 15 días de vida. Para disminuir el número de subdiagnóstico o falsos negativos de HC con elevación tardía de TSH, en México, está indicada la repetición del tamiz entre las 2 y 6 semanas de vida en los niños con prematurez, o en pacientes que presentan patologías graves y críticas que requieran manejo en una unidad de cuidados intensivos neonatales, como lo son pacientes con cardiopatías congénitas, asfixia perinatal y en gemelos monocigóticos. En caso de ser prematuros se debe repetir el TN al cumplir edad corregida de 36 SDG o a las 2 semanas de vida extrauterina. Una concentración de TSH mayor de 40 mU/l o mayor de 20 mU/l acompañada de T4 menor de 5 g/dl son 100% específicos para el diagnóstico de HC permanente y ameritan el inicio urgente del tratamiento. De los casos con

TSH entre 20 y 39 mU/l en el tamiz, el 75% son falsos positivos o casos de hipotiroidismo transitorio. Este abordaje diagnóstico permite la detección del 0.1 por ciento de la población que se realiza el tamizaje neonatal, de los cuales aproximadamente la mitad serán diagnosticados con hipotiroidismo. Los casos de HC no detectados generalmente se deben a errores humanos en el manejo de la muestra, el análisis o el reporte de los resultados.<sup>4,5,10</sup>

## **B. Diagnóstico confirmatorio**

El punto de corte para realizar una prueba confirmatoria es una concentración de TSH mayor o igual a 10 mU/l determinada por ELISA<sup>11</sup>. Para la confirmación diagnóstica se debe medir simultáneamente las concentraciones de TSH y T4 total y/o libre en suero de sangre venosa. La TSH mayor de 40 mU/l con T4 baja es indicativa de Hipotiroidismo congénito, que por lo general es permanente. Los pacientes que presentan anomalías leves pueden requerir seguimiento mediante muestreo repetido, ya que frecuentemente la alteración puede ser transitoria. Como todo en pediatría, es importante tomar en consideración los valores de referencia de hormonas tiroideas específicos por grupos de edad.<sup>10, 11</sup>

## **C. Estudios de gabinete**

Si bien el tratamiento de HC no debe retrasarse hasta los estudios de imagen, existen estudios adicionales que pueden ser de utilidad para el diagnóstico de ciertos pacientes, como lo son la gammagrafía y el ultrasonido de tiroides. Sin embargo en muchos casos éstos estudios de gabinete no modificaran el esquema de tratamiento por lo que se consideran opcionales. La gammagrafía puede realizarse con Tc99, que es ideal para la identificación de la localización de la tiroides y presenta una depuración más rápida y menor exposición a radiación que con I123. Éste último se usa cuando se desea cuantificar la captación tiroidea de yodo en casos de sospecha de dishormogénesis. La gammagrafía permite demostrar la localización ectópica de la tiroides. La ausencia de captación del radiofármaco por la tiroides casi siempre indica aplasia (atirosis). Si no se observa la tiroides en la gammagrafía pero sí en el ultrasonido, se trata de un defecto del receptor de TSH, en el transporte de yodo, anticuerpos

bloqueadores de receptor de TSH o TSH baja por tratamiento con levotiroxina. La captación aumentada de I123 que disminuye las 24 h respecto a la captación a las 4 h sugiere dishormogénesis. El ultrasonido ayuda a valorar la forma, tamaño y localización de la tiroides, pero es poco sensible para identificar disgenesia tiroidea. En caso de sospecha de dishormonogénesis o de hipotiroidismo sintomático, es posible realizar el diagnóstico molecular.<sup>10-12</sup>

Existen otros estudios diagnósticos como son la medición de tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, yoduria y la edad ósea. La medición de tiroglobulina permite distinguir entre las diferentes causas de HC. Concentraciones séricas bajas asociadas a ausencia de tiroides por estudios de imagen, son consistentes con agenesia tiroidea o defectos en los genes de tiroglobulina y su síntesis. La medición de autoanticuerpos tiroideos se recomienda en hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune. Permite la detección de casos de hipotiroidismo congénito transitorio. La medición de yoduria de 24 h ayuda a confirmar estados de exceso o deficiencia de yodo. Por último, la ausencia del núcleo de osificación de la epífisis distal de fémur (signo de la “rodilla vacía”) o un diámetro de este <3 mm en un recién nacido de término sugiere hipotiroidismo severo de inicio intrauterino.<sup>13</sup>

En los casos donde se confirme hipotiroidismo central permanente como disgenesia tiroidea (ectopia o agenesia) o dishormogénesis, se deberá iniciar inmediatamente terapia sustitutiva de por vida con levotiroxina para evitar el desarrollo progresivo de enfermedad tiroidea, principalmente sus efectos a nivel de sistema nervioso central. En caso de duda diagnóstica por resultados no concluyentes, se debe iniciar administración de Levotiroxina hasta los tres años, y posteriormente reevaluar niveles séricos de hormonas tiroideas, con el objetivo de proteger su neurodesarrollo.<sup>4</sup>

El hipotiroidismo de tipo central se debe sospechar siempre que existan defectos de la línea media como hipertelorismo, hipoacusia; o datos de deficiencia de alguna otra hormona hipofisiaria con hipoglucemia, micropene, hipoplasia de labios menores o datos de diabetes insípida. Por lo que en estos pacientes se deberá hacer tamizaje intencionado para descartar hipoacusia, así como la

realización de estudios de gabinete de extensión para descartar malformaciones congénitas.<sup>8</sup>

## **G. TRATAMIENTO**

A pesar de que en México el Tamiz neonatal es obligatorio a todos los recién nacidos, aun contamos con lugares marginados o con acceso limitado a servicios de salud. Por lo que un retraso en el diagnóstico y tratamiento del HC es de gran impacto para el pronóstico y desenlaces neurocognitivos. Por lo anterior, el objetivo del tratamiento es alcanzar un neurodesarrollo y crecimiento correspondientes al potencial genético del niño. Para esto, es necesario el inicio y seguimiento de la terapia sustitutiva con Levotiroxina (LT4) para realizar los ajustes necesarios para asegurar dosis óptimas diarias de hormona tiroidea. Idealmente se debe iniciar dentro de las dos primeras semanas de vida. En casos donde la TSH en el tamiz es mayor de 40 mU/l, se debe indicar LT4 a la brevedad y sin esperar la valoración especializada ni el resultado de la prueba confirmatoria (de ser posible tomar muestra venosa para determinación de TSH y T4 libre antes de iniciar el tratamiento). Si la TSH es elevada pero menor de 40 mU/l, se puede esperar un par de días al resultado sérico e iniciar el tratamiento; En caso que la T4 libre sea normal y la TSH esté entre 6 y 20 mU/l en mayores de 21 días de vida, se puede complementar con estudios de imagen con vigilancia estrecha y repetición de perfil tiroideo dos semanas después, o iniciar el tratamiento inmediato y reevaluar a los 3 años.<sup>10, 13</sup>

Las metas para el ajuste y seguimiento del tratamiento son:

- 1) Normalización de T4 libre lo antes posible, idealmente en la primera semana de iniciado el manejo.
- 2) Mantener la T4 libre en la mitad superior de los rangos de referencia acorde a la edad.
- 3) Concentración de TSH entre 0.5 y 2 mU/l a partir del primer mes de tratamiento.

De acuerdo a la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y a la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) se recomienda la administración

de Levotiroxina a dosis de 10 a 15mcg/kg/día en niños de término así como en pretérmino y de bajo peso al nacer. Ya que asegura dosis entre 37.5 a 5 mcg/día. Es necesario verificar los niveles séricos de T4 total y/o libre y de TSH entre una y dos semanas después de iniciado el tratamiento.<sup>10-16</sup>

La levotiroxina debe administrarse via oral, en México contamos con la presentación en forma de tabletas de 25 o 50 mcg, las cuales pueden ser molidas y suspendidas en algunos mililitros de agua, leche materna o fórmula. Se administran en ayuno mediante una cuchara pequeña de metal. Al no es hidrosoluble se adhiere a las superficies de plástico por lo que deben evitarse utensilios y biberones de dicho material. En la medida de lo posible se recomienda su administración en ayunas o estomago vacío para asegurar una adecuada absorción, sin embargo esto puede ser complicado de cumplirse ya que existen condiciones socioculturales que podrían interferir en dicha indicación. Por lo que debemos hacer más prioritario su administración diaria. Además hacer énfasis en evitar su administración junto con alimentos ricos en hierro, , fibra, sucralfato, soya, calcio, colestiramina e hidróxido de aluminio ya que interfieren su absorción.

Es fundamental su adherencia estricta al tratamiento, ya que dosis adecuadas y su administración diaria son fundamentales para asegurar un adecuado desarrollo neurocognitivo.<sup>14-16</sup>

Se requieren controles de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas T4 sérica y TSH para realizar ajustes necesarios en las dosis. Además de acuerdo a recomendaciones por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en caso de cambiar de medicamento de patente a genérico se debe comprobar su bioequivalencia y realizar controles séricos de TSH y T4 libre séricos después de 6 semanas del cambio para ajustar el tratamiento de ser necesario.

Es importante descartar mediante estudios de extensión hipoacusia, alteraciones visuales y malformaciones congénitas durante el seguimiento, así como vigilar cambios o alteraciones en el neurodesarrollo. El sobretratamiento se ha asociado con hiperactividad, agresividad y craneosinostosis.<sup>10, 17-18</sup>

## H. PRONÓSTICO

Diversos programas a nivel internacional como los de Norte América, Australia y Europa, tienen reportes de seguimiento a largo plazo en pacientes con tamizaje neonatal. En general todos con muy buenos resultados en el crecimiento infantil. El efecto deletéreo del hipotiroidismo en el neurodesarrollo de niños menores de 3 años está ampliamente estudiado. Los pacientes con hipotiroidismo severo o que presentaron un retraso o manejo inadecuado en los primeros 2 a 3 años de vida, tiene efectos negativos en la cognición, relacionándose a índices de coeficiente intelectual por debajo de lo normal.<sup>2, 19</sup>

Se conocen ciertos factores influyentes en el neurodesarrollo subóptimo, como lo son niños con agenesia tiroidea, edad ósea retrasada, concentraciones de T4 < 2 g/l al momento del diagnóstico, retraso para normalizar la TSH sérica, o el inicio de tratamiento tardío después de la segunda semana de vida.<sup>1,3</sup>

El pronóstico neurocognitivo es en general mejor en pacientes que recibieron tratamiento temprano, iniciando las primeras 2 a 6 semanas de vida; así como un óptimo desarrollo durante los primeros 3 años de vida con Coeficiente intelectual similar o a niños normales. Se ha reportado que estos niños pueden tener alteraciones neurocognitivas leves; algunos estudios reportan un coeficiente intelectual de 5 a 25 puntos más bajo que los niños sanos, mientras que otros no encuentran diferencias, o solo las identifican en algunas áreas específicas, como atención y audición.<sup>1, 10</sup>

Otro tipo de secuelas neurológicas que pueden presentar los pacientes con hipotiroidismo congénito son incoordinación motriz fina y gruesa, ataxia, alteración en el tono muscular, hipo o hipertoniá, déficit de atención, trastornos del lenguaje y estrabismo. Reportándose además hipoacusia neurosensorial hasta en el 20% de los pacientes, la cual se encontró más frecuentemente relacionada a atirosis y glándula in situ. Además de asociarse directamente con la severidad de la enfermedad.

## II. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Existen efectos devastadores si no se da un tratamiento a edades tempranas en pacientes con hipotiroidismo congénito debido a que en la infancia las hormonas tiroideas tienen un papel fundamental en el desarrollo.

Debido a que un nivel sérico de TSH  $>5$  mUI/L se puede considerar anormal después de un mes de vida. No es inusual que muchos médicos decidan el inicio de tratamiento farmacológico ante los posibles desenlaces adversos mencionados previamente. Sin embargo, muchos de estos pacientes no desarrollan un hipotiroidismo permanente, como lo demuestra Lazar y colaboradores quienes reportaron el desenlace de una elevación inicial de TSH  $>5.5-10$  mU/L en 121,052 pacientes. De los cuales el 73% normalizó sus niveles y 20% continuo con una tendencia a normalizar. Por lo tanto, es posible se esté sobre estimando la conducta de iniciar una terapia farmacológica en los niños con hipotiroidismo subclínico, teniendo mayor efecto adverso ante dosis sobre terapéuticas.

En el año 2018, en colaboración del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz y el departamento de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, compararon los reportes epidemiológicos de casos de Hipotiroidismo Congénito de los años previos; se estudió una población de 1 273, 727 recién nacidos tamizados en el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de mayo del 2018, 923 casos fueron confirmados, de los cuales 61.1% ( 564 casos) fueron del sexo femenino, el 38.7% (357) fueron del sexo masculino y en 2 (0.2%) casos el sexo no se especificó. Encontrándose una prevalencia de hipotiroidismo congénito al nacimiento de 7.3 /10,000 RN vivos (1 caso de cada 1,373 recién nacidos vivos). Reportando la siguiente distribución de casos de Hipotiroidismo Congénito, desglosado por entidad federativa. En su estudio comparan la prevalencia nacional reportada por Rendón Macías en 2018 y Vela – Amieva 2004. En el estado de Puebla, se estima una presentación de 1:1,212 pacientes tamizados, a los resultados registrados en 2018, encontrándose en una media superiora a la incidencia de México.<sup>4</sup>

Entidad	RN Tamizados	Muestras adecuadas	Muestras sospechosas	Casos	Prevalencia estimada al nacimiento (1:RN*)	Rendón Macías 2018	Vela – Amieva 2004
Aguascalientes	16 896	16 878	39	14	1 206	2.7	3.3
Baja California Norte	24 341	24 290	79	19	1 278	3.7	2.6
Baja California Sur	6 272	6 245	10	4	1 561	5.1	7.5
Campeche	11 683	11 646	23	14	832	3.3	6.5
Chiapas	59 709	59 204	123	37	1 600	1.9	2.6
Chihuahua	25 699	25 593	49	12	2133	2.9	3.2
Ciudad de México	42 795	42 694	95	28	1 525	3.8	5.9
Coahuila	22 634	22 465	72	18	1 248	3.8	3
Colima	7 657	7 647	127	5	1 529	1.8	5.4
Durango	20 705	20 583	74	37	556	2.9	2.3
Estado de México	150 948	150 558	285	60	2 509	5.3	4.2
Guanajuato	101 602	100 935	175	79	1 278	3.1	2.8
Guerrero	61 337	61 212	144	82	756	3.9	3.4
Hidalgo	39 430	39 385	75	17	2 317	4.3	6.3
Jalisco	77 353	77 051	233	71	1 085	3.5	2.6
Michoacán	64 516	64 114	161	45	1 425	5	5.1
Morelos	22 739	22 727	40	19	1 196	4.3	3.5
Nayarit	9 981	9 940	48	10	994	1.9	4.8
Nuevo León	31 997	31 928	555	33	968	7.8	4.3
Oaxaca	48 151	47 848	96	27	1 172	7	6.6
Puebla	96041	95 773	187	79	1 212	5.2	5.3
Querétaro	24 351	23 951	33	17	1 409	4.2	3.4
Quintana Roo	19 930	19 772	32	8	2 472	3	8.4
San Luís Potosí	28 759	28 644	45	24	1 194	5.9	7.8
Sinaloa	26 928	26 908	80	17	1 583	3.7	0.6
Sonora	21 318	21 273	94	23	925	3.5	2.4
Tabasco	31 556	31 235	62	5	6 247	4.7	1.6
Tamaulipas	35 588	35 484	58	34	1 044	6.4	5
Tlaxcala	19 524	19 506	41	6	3 251	2.9	5.3
Veracruz	80 306	78 739	108	50	1 575	3.7	2.1
Yucatán	22 715	22 715	40	22	1 033	4.6	0
Zacatecas	20 660	20 179	54	7	2 883	3.3	4.1
<b>TOTAL</b>	<b>1 273 727</b>	<b>1 267 122</b>	<b>3 337</b>	<b>923</b>	<b>1 373</b>	<b>4.3</b>	<b>4.1</b>

\*RN = Recién nacido

Tabla modificada del artículo original: "Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo Congénito", Acta Pediatría Mexicana 2018, Suplemento 39.

## JUSTIFICACIÓN

En México, se estima aproximadamente que 1 de cada 1373 recién nacidos reporta casos de presentan Hipotiroidismo Congénito. Independientemente de la etiología del hipotiroidismo congénito, el cuadro clínico es similar, encontrándose que al nacimiento menos del 5% de los recién nacidos presentan signos y síntomas de hipotiroidismo, siendo en su mayoría asintomáticos; y éstos se van haciendo evidentes en el transcurso de los primeros meses de vida.

La prevención y la búsqueda intencionada del HC mediante el Tamiz Neonatal se debe aplicar a todos los niños que nazcan en territorio mexicano, en cumplimiento de lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM -034-SSA2-2013, “Para la prevención y control de los defectos al nacimiento” y el Lineamiento Técnico “Tamin Neonatal Detección y Tratamiento Oportuno e Integral del Hipotiroidismo Congénito”.

Nuestro hospital, cuenta con el departamento de Endocrinología Pediátrica, así como funcionando como centro de referencia estatal. Con el presente estudio, se identificará la epidemiología y demografía de los pacientes referidos al departamento de Endocrinología. Sirviendo como referencia a nuestra institución y permitiendo tener un registro estatal. De igual modo, se identificarán los municipios de mayor referencia de cuadros de Hipotiroidismo Congénito, al identificarlos, permitirá, de encontrarse valores superiores a la media de presentación iniciar estudios de campo que pudieran orientar a causas demográficas de su etiología; por motivo de estudio, solo identificaremos el sitio de referencia de los pacientes del año 2018.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Al momento del nacimiento hasta el 95% de los niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito son aparentemente sanos o asintomáticos, reportándose datos clínicos sólo en el 5% restante. Entre estos los más frecuentemente observados al diagnóstico fueron Hernia umbilical en el 43%, ictericia en 41%, estreñimiento en 36%, fontanela posterior amplia en 33% y macroglosia en el 29 %.

El diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado limita o disminuye el daño y gravedad de la discapacidad que pudiesen desarrollar. Por lo que el diagnóstico de HC es catalogado como una urgencia pediátrica que debe diagnosticarse y tratarse lo más pronto posible. Las complicaciones y el pronóstico de los pacientes con HC se ven gravemente afectados en caso de no recibir tratamiento oportuno. Condicionándolos a diversos grados de retraso en el neurodesarrollo y retraso del crecimiento limitando su inclusión en la sociedad y en la vida productiva, lo cual representa un costo para el individuo, la familia y la sociedad.

Al tratarnos de un hospital de Especialidad y de referencia estatal, debemos de tener un registro de los pacientes referidos a nuestra unidad; necesitamos identificar las características de la población de nuestro estado, por el hecho de ser el único hospital Pediátrico Estatal, así como, el principal sitio de referencia Pediátrica en la región. Por lo que nos planteamos:

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la epidemiología de pacientes del estado de Puebla referidos al Hospital del niño poblano con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el 2018?.

## **OBJETIVOS**

### **I. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la epidemiología de los pacientes referidos al Hospital del Niño Poblano con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en el año 2018.

### **II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los datos demográficos de los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo.
- Determinar las características clínicas de los pacientes referidos.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- **POR EL OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Descriptivo
- **POR EL TIPO DE AGENTE:** No Intervencional
- **POR LA ASIGNACIÓN DEL AGENTE O MANIOBRA:** Observacional
- **POR LA TEMPORALIDAD:** Transversal
- **POR LA RECOLECCIÓN DE DATOS:** Retrolectivo
- **POR LOS COMPONENTES DEL GRUPO:** Homodémico

## **MARCO MUESTRAL**

### **I. LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO**

Hospital para el Niño Poblano.

### **II. DURACIÓN DEL ESTUDIO**

De enero 2018 a diciembre 2018.

### **III. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Pacientes referidos del estado de Puebla al Hospital para el Niño Poblano con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el periodo comprendido de enero 2018 a diciembre 2018.

### **IV. DISEÑO DEL MUESTREO**

No probabilístico de casos consecutivos. Determinístico, no aleatorizado, conveniente.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de referencia de hipotiroidismo congénito valorados por el departamento de Endocrinología Pediátrica.
- Pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en seguimiento por el departamento de Endocrinología Pediátrica.
- Edades de 0 a 17 años, con referencia del estado de Puebla en el periodo de enero a diciembre 2018.

### **II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes sin diagnóstico confirmatorio de hipotiroidismo por el servicio de Endocrinología del Hospital para el Niño Poblano.

### **III. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no cuenten con el 80% mínimo de información.

## VARIABLES

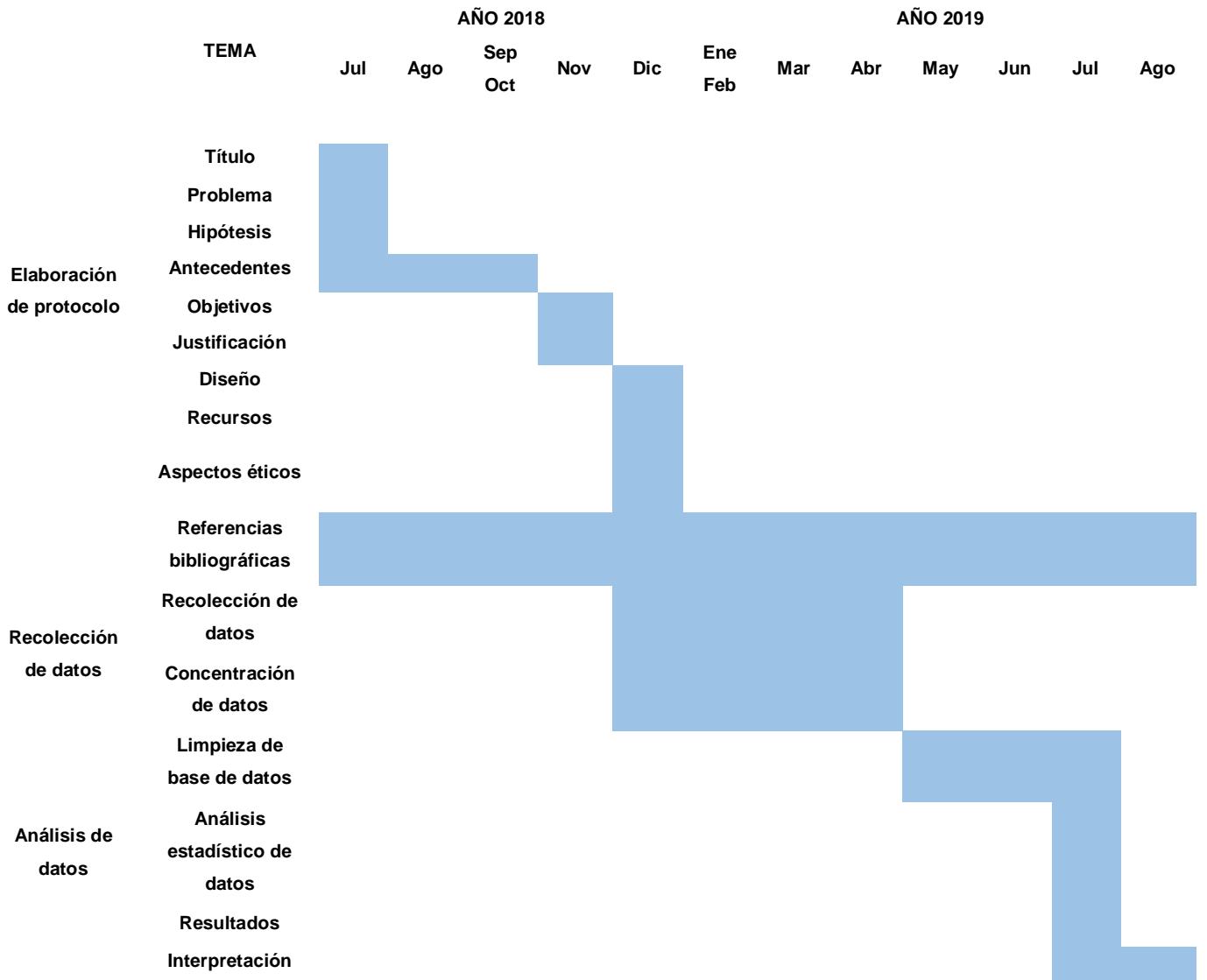
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN
<b>EDAD</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Tiempo vivido en años y meses de una persona desde su nacimiento.	Cuantitativa continua	Años Meses	Expediente clínico
<b>SEXO</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Condición del paciente que lo distingue entre masculino o femenino.	Cualitativa nominal	Hombre (1) Mujer (2)	Expediente clínico
<b>HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO</b>	Condición que se desarrolla cuando los niveles de TSH son normales en presencia de niveles de hormonas tiroideas normales	Elevación de TSH entre 4-10 mUI/mL y Tiroxina total sérica >4 mcg/dL y Tiroxina libre >0.8 ng/dL.	Cualitativa nominal	Presente (1) Ausente (0)	Expediente clínico
<b>HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO PERMANENTE (AGENESIA TIROIDEA, HIPOPLASIA, ECTOPIA Y DISHORMOGENESIS)</b>	Condición endocrina caracterizada por la insuficiencia en la síntesis de hormonas tiroideas debido a una alteración a nivel de la glándula tiroidea que persiste durante toda la vida.	Elevación de TSH >4 mUI/mL posterior al retiro de levotiroxina por 4 semanas.	Cualitativa nominal	Presente (1) Ausente (0)	Expediente clínico
<b>MUNICIPIO</b>	Municipios del estado de Puebla, donde se realizó referencia	Municipio que esté reportado en el expediente de cada sujeto de investigación.	Cualitativa, nominal	Variable	Expediente Clínico

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO

Se revisaron los expedientes de los pacientes referidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital para el Niño Poblano en el periodo comprendido de enero 2018 a diciembre 2018, con el diagnóstico de referencia de Hipotiroidismo Congénito.

Se identificaron las características demográficas de los casos estudiados, identificando el sitio de referencia de los pacientes, se analizó como variables el género y edad de los pacientes; de igual modo se registró el diagnóstico actual de los pacientes, posterior a la valoración del servicio de Endocrinología, identificando aquellos casos con patología de referencia, así como los casos sin patología. Por el tipo de estudio descriptivo, solo se usaron medidas de tendencia central y de dispersión.

# CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## ASPECTOS ÉTICOS

El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, brindando protección a los individuos del estudio.

De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerada como investigación sin riesgo y se realizará en una población vulnerable.

Los procedimientos de este estudio se apegan a la normatividad ética, al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

- a) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- b) Este trabajo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital Para El Niño Poblano.
- c) Este trabajo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- d) Este trabajo guardará la confidencialidad de las personas.
- e) En la publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
- f) En este trabajo se informará a los padres del proceso de investigación para su aprobación de consentimiento informado.
- g) Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont.

## RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en el Sistema de Información Electrónica, de los pacientes con diagnóstico de referencia de Hipotiroidismo Congénito a la consulta externa de Endocrinología Pediátrica en el periodo comprendido de enero 2018 a diciembre 2018.

Se registraron 263 casos de referencia, no se descartó o eliminó ninguno de los casos. Por género se reportó una distribución por género Masculino:Femenino de 1:1.3, con un total de 113 casos Masculinos (42.97%) y 150 casos Femeninos (57.03%). Por rango de edad, la mínima de edad de referencia fue 10 meses mínimo y 21 años con 4 meses, con una media de edad de 4 años 6 meses  $\pm$  5 años 2 meses, la edad más frecuente fue 2 años. (Tabla 1)

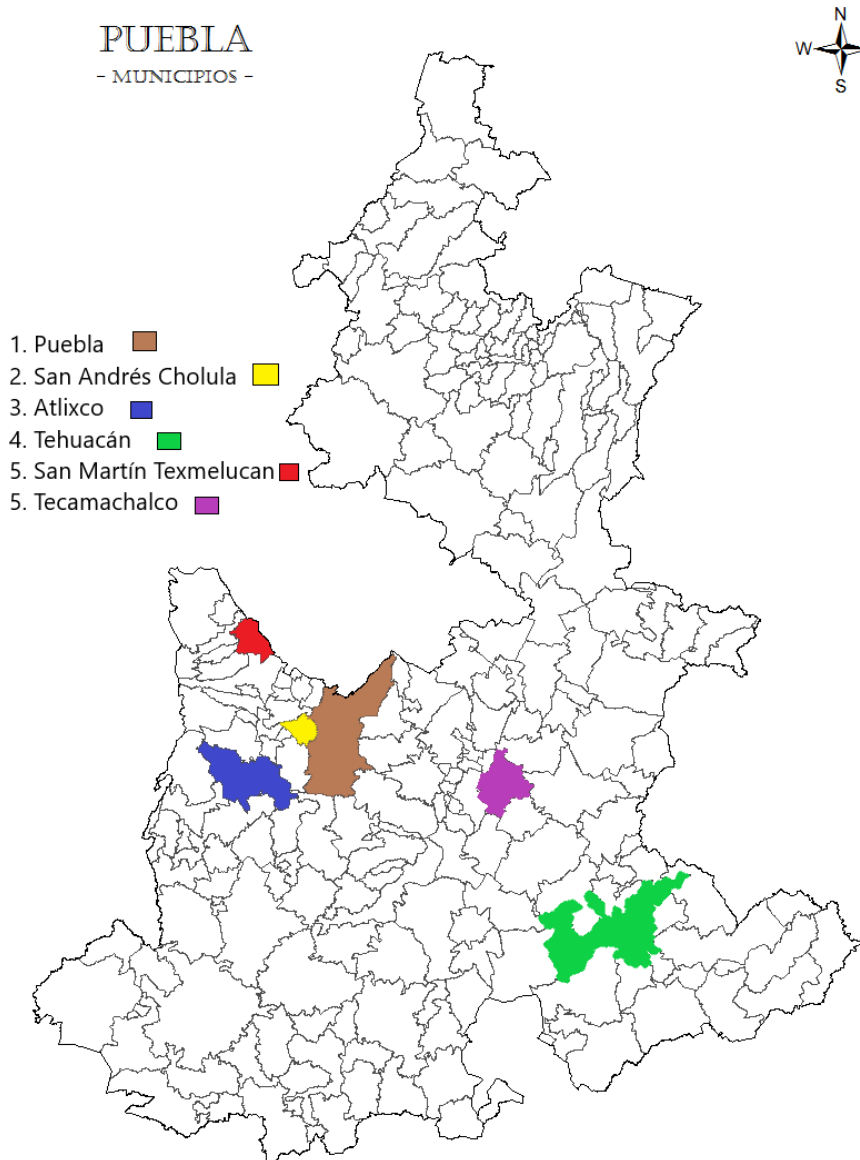
Tabla 1. Características Generales		
Variable	n	%
Género		
- Masculino	113	42.97
- Femenino	150	57.03
<b>Edad de referencia</b>		
Rango	10 meses – 21 años 4 meses	
Media	4 años 6 meses	
Desviación estándar $\pm$	5 años 2 meses	

Se registró el municipio de referencia de los pacientes atendidos, 6 casos fueron pacientes originarios de municipios externos al estado de Puebla, representando el 1.90% de la serie de casos; Chiapas, San Luís Potosí, Estado de México, Guerrero con 1 caso respectivamente 0.38%, y el Tlaxcala con 3 casos representando el 1.14%. En la Tabla 2, se registran los municipios de referencia, así como el número y porcentaje de los pacientes.

**Tabla 2. Municipios del Estado de Puebla**

Municipio	n	%
- Acajete	4	1.52
- Acatlán de Osorio	3	1.14
- Acatzingo	3	1.14
- Ajalpan	1	0.38
- Altotonga	1	0.38
- Amozoc	3	1.14
- Aquixtla	1	0.38
- Atlixco	11	4.18
- Atoyatempan	1	0.38
- Atzitzintla	1	0.38
- Chiautla	1	0.38
- Chichiquila	1	0.38
- Chietla	2	0.76
- Chignahuapan	4	1.52
- Ciudad Serdán	2	0.76
- Cuautlancingo	2	0.76
- Cuetzalan	1	0.38
- Huamantla	3	1.14
- Huaquechula	2	0.76
- Huauchinango	5	1.90
- Huehuetla	2	0.76
- Huejotzingo	4	1.52
- Izúcar De Matamoros	5	1.90
- Ixtacamaxtitlan	1	0.38
- Juan C. Bonilla	3	1.14
- Juan N. Méndez	1	0.38
- Libres	1	0.38
- Los Reyes De Juárez	1	0.38
- Molcaxac	1	0.38
- Nealtican	2	0.76
- Nicolas Bravo	1	0.38
- Nopalucan	1	0.38
- Oriental	3	1.14
- Palmar De Bravo	2	0.76
- Puebla	93	35.36
- Rafael Lara Grajales	1	0.38
- San Andrés Cholula	14	5.32
- San José Chiapa	1	0.38
- San Martín Texmelucan	7	2.66
- San Matías Tlalancaleca	2	0.76
- San Miguel Eloxochitlan	1	0.38
- San Miguel Tenextatiloyan	2	0.76
- San Miguel Xaltepec	1	0.38
- San Nicolás De Los Ranchos	1	0.38
- San Salvador El Seco	5	1.90
- San Salvador El Verde	1	0.38
- Santa Isabel Cholula	1	0.38
- Tecamachalco	7	2.66
- Tehuacán	8	3.04
- Tenampulco	1	0.38
- Tepeaca	2	0.76

- Tepetzintla	1	0.38
- Tepexi De Rodríguez	1	0.38
- Tetela De Ocampo	2	0.76
- Tezuitlán	1	0.38
- Tlacotepec de Benito Juárez	1	0.38
- Tlaltenango	2	0.76
- Tlatlauquitepec	2	0.76
- Tochtepec	1	0.38
- Tulcingo Del Valle	2	0.76
- Xicotepec De Juarez	5	1.90
- Xiutetlco	2	0.76
- Zacapoaxtla	5	1.90
- Zacatlán	3	1.14



Mapa estatal de los principales municipios de referencia.

El 100% de nuestra población estudiada fueron referidos con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito; posterior a la consulta de valoración se identificaron los diagnósticos finales. Solo el 42.2% (111) de los casos referidos con Hipotiroidismo Congénito continúan con el mismo diagnóstico, de ellos el 3.60% (4 casos) se encuentran asociados con otra patología endocrinológica. En la tabla 3, se reporta las causas de Hipotiroidismo de los pacientes referidos.

Tabla 3. Causas de Hipotiroidismo		
Diagnóstico	n	%
<b>HIPOTIROIDISMO CONGENITO</b>		
• Primario		
- Agenesia	0	0
- Ectopia Tiroidea	2	0.76
- Hipoplasia	0	0
- Hemiagenesia	0	0
• Central	2	0.76
• Periférico	0	0
• Subclínico	76	28.90
<b>HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO</b>		
• Autoinmune	13	4.94
• Quirúrgico	0	0
• Farmacológico	4	1.50
• Deficiencia de Iodo	0	0
• Subclínico	0	0

Se identificaron las características clínicas más frecuentes reportadas al momento de referencia, de las cuales las de principal presentación fueron: hernia umbilical, ictericia, piel seca, estreñimiento, facies tosca, llanto ronco, fontanela amplia, macroglosia, somnolencia. En la Tabla 4, explicamos la presentación de cada uno de los síntomas; sin encontrar una significancia estadística para la presentación de síntomas.

Tabla 4. Síntomas de referencia			
Síntoma	Si n (%)	No n (%)	Sin Datos n (%)
Hernia Umbilical	19 (7.22)	183 (69.58)	61 (23.19)
Ictericia	32 (12.17)	174 (66.16)	57 (21.67)

Piel Seca	43 (16.35)	165 (62.74)	55 (20.91)
Estreñimiento	30 (11.41)	178 (67.68)	55 (20.91)
Facies Tosca	28 (10.65)	174 (66.16)	61 (23.19)
Llanto Ronco	31 (11.79)	180 (68.44)	52 (19.77)
Fontanela Amplia	21 (7.98)	174 (66.16)	68 (25.86)
Macroglosia	29 (11.03)	180 (68.44)	54 (20.53)
Somnolencia	41 (15.59)	175 (66.54)	47 (17.87)

Posterior a identificar los principales síntomas de presentación, se relaciona la probabilidad de presentación de síntomas por los diagnósticos más frecuentes, sin encontrar una relación estadística, reportando valores de  $p = 0$ ; se realizó regresión logística para identificar factores de riesgo, sin reportar variabilidad y valor de riesgo de 0.

## DISCUSION

En la literatura y guías mexicanas, se recomienda una detección a los 12 días de vida, con confirmación de tratamiento lo más pronto posible para un inicio de tratamiento antes de los 15 días de vida; en lo reportado en nuestra serie de casos, los pacientes son referidos o aceptados en consulta de Endocrinología de manera tardía; no fue motivo de estudio el identificar como variable el empleo de tratamiento previo a su referencia.

Como se refiere en la guía Mexicana de Práctica Clínica ISSSTE-135-15 para la Prevención, Detección y Diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en el Primer Nivel de Atención; de no iniciar tratamiento sustitutivo del Hipotiroidismo Congénito, las manifestaciones clínicas típicas comienzan a aparecer a partir del primer mes de vida; por lo que su diagnóstico tiende a ser de manera temprana; observamos que existe una gran variedad de pacientes referidos con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito, en los cuales se observen dichas características. De igual modo, a los tres meses de vida aparecerán manifestaciones tardías, caracterizadas por el cuadro de retraso en el desarrollo psicomotor, mixedema, macroglosia, entre otros; por lo que el inicio de tratamiento y referencia es de suma importancia. De los casos que reportamos, no todos los pacientes cursan con dichos síntomas, así como referencias erróneas con el diagnóstico de referencia de Hipotiroidismo Congénito, observando que más del 50% de los casos no se diagnostica dicha patología y si otras causas de Hipotiroidismo.

Realizamos regresión logística de las características clínicas, con el fin de identificar el riesgo relativo de presentación de Hipotiroidismo Congénito, reportando en todas nuestras variables un riesgo de relativo de 1, sin un valor estadístico significativo, que orientara que dichas manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con el cuadro de HC.

## CONCLUSIONES

- ✓ Se reporta una relación 1:1.3 de género masculino y femenino.
- ✓ Se realiza referencia de una gran variedad de edades, la mínima de 10 meses y máxima de 21 años, sin embargo, no se está, realizando de manera oportuna la referencia de pacientes con sospecha o diagnóstico de hipotiroidismo congénito en los primeros meses de vida.
- ✓ El principal municipio del estado de Puebla que realiza referencia a nuestra unidad es el municipio de Puebla capital, en el 22.81% de los casos.
- ✓ No se puede determinar la incidencia estatal, ya que, los pacientes no determinan el número de casos diagnosticados, solo el número de casos referidos.
- ✓ Se debe de unificar los datos con varios centros de atención medica en el estado, para identificar la prevalencia de Hipotiroidismo Congénito en el estado.
- ✓ No se observó relevancia estadística de los síntomas de referencia con el diagnóstico de sospecha.
- ✓ El diagnóstico e inicio de tratamiento ante la sospecha de Hipotiroidismo Congénito, no recae ante los niveles de atención de especialidad, si no, en los centros de atención primaria, identificar a los pacientes con sospecha de diagnóstico, obliga a los médicos o Pediatras de atención primaria a iniciar protocolo de tratamiento y diagnostico confirmatorio, el papel del servicio de Endocrinología debe orientar el manejo y tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rivera Hernández, A., Huerta Martínez, H., Centeno Navarrete, Y., Zurita Cruz, J.; *Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte*; 2018; Vol. 85, No. 1 Enero - Febrero 2018; pp 34-40
2. *Tamiz Neonatal: Detección y Tratamiento Oportuno e Integral del Hipotiroidismo Congénito, Lineamiento Técnico*; 2007; Secretaría de Salud; Primera edición abril 200
3. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre B. Pérez-Palacios G, Velázquez A.; *Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies*; J. Med. Screen; 1999; 6:77 -9
4. Hinojosa Trejo, M.; Vela Amieva, M.; Ibarra González, I.; De Cosío Farias, A.; Herrera Pérez, L.; Caamal Parra, G.; Bolaños Córdova, L.; García Flores, E.; *Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito*; Acta Pediatr Mex.; 2018; Suplemento I (39):5S-13S
5. Grüters, A.; Krude, H.; *Detection and treatment of congenital hypothyroidism*; Nature Reviews Endocrinology, 8, Febrero de 2012; 104-113.
6. Maynika, V.; Stephen, H.; *Congenital hypothyroidism*; Orphanet Journal of Rare Diseases; 2010; pag. 17
7. A. Grüters; H. Krude; *Detection and treatment of congenital hypothyroidism*; Nature Reviews Endocrinology; 2012; 104-113
8. Wassner, A.; Brown, R.; *Subclinical hypothyroidism in infancy: to treat or not to treat, that is the question*; The Journal of Pediatrics; Marzo 2016; 170, 17-19.
9. Krude H, Blankenstein O.; *Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs*. Arch Dis Child. 2011; 96:121.
10. Castilla-Peón M. F.; *Hipotiroidismo congénito*. Bol Med Hosp Infant Mex; 2015; 72(2):140-148
11. *Consejo de Salubridad General Evidencias y Recomendaciones. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito Neonatal en el Primer Nivel de Atención*. México: Secretaría de Salud; 2008.

12. Claciura F, Motta R; *Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia.*; 2012; 87(7), 3209-3214.
13. Bongers J, Resing W.; *Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment?*; Endocrine Research; Noviembre 2013; 98(11), 4499-4506.
14. 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.
15. American Academy of Pediatrics. Rose SR, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, and the Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism.* Pediatrics. 2006; 117:2290-303.
16. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt- Rasmussen U, Henry J-F, et al. *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease;* Thyroid. 2003; 13:3---126.
17. Lazarus J, Brown R. (2014). 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and children. *European Thyroid Journal*(3), 76-94.
18. Rovet JF, Ehrlich RM. *Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism.* J Pediatr. 1995; 126:380---6.
19. Lazar L, Frumkin B. (May de 2009). Natural history of thyroid function test over 5 year in a large pediatric cohort. *The Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism*, 94(5), 1678-1682.
20. Alvarez M, Iglesias C. (2010). 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. *Hormone Research in Pediatrics*(74), 114-120.
21. Unuvar T, Demir K. (2013). The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent

- hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 5(3), 170-173.
22. Rostogui M, LaFranchi S. (2010). Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*(5), 17.
23. J.A., & L.S. (2014). *Manual de endocrinología pediátrica. Capítulo 9*, 129-146.
24. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R.; *Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism.*; Am J Dis Child. 1988;142(2):214
25. LaFranchi S, Geffner M, Hoppin A. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UptoDate [Internet]. Jul 2019. Last updated Nov 08,2018. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism?search=hipotiroidismo%20congenito&source=search\\_result&selectedTitle=1~95&usage\\_type=default&displayrank=1#H455227955](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism?search=hipotiroidismo%20congenito&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&displayrank=1#H455227955)