

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Optimización de la dosis de levotiroxina en pacientes  
con hipotiroidismo congénito durante los primeros  
siete años de vida**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Belén Huidobro Fernández**

DIRECTORAS

**María Dolores Rodríguez Arnao  
M<sup>a</sup> Desamparados Rodríguez Sánchez**

Madrid, 2017

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE LEVOTIROXINA  
EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO  
CONGÉNITO DURANTE LOS PRIMEROS SIETE  
AÑOS DE VIDA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**BELÉN HUIDOBRO FERNÁNDEZ**

**MADRID, 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIS DE LEVOTIROXINA  
EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO  
CONGÉNITO DURANTE LOS PRIMEROS SIETE  
AÑOS DE VIDA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**BELÉN HUIDOBRO FERNÁNDEZ**

DIRECTORAS:

**DRA. M<sup>a</sup> DOLORES RODRÍGUEZ ARNAO**

**DRA. M<sup>a</sup> DESAMPARADOS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ**

**MADRID, 2015**



*A mi dos Manueles, por quererme incondicionalmente.*

*A mis padres, Jose y Belén, por estar siempre ahí.*

*A mis hermanos, Covi y Pedro, por hacer mi vida más feliz.*



## **Agradecimientos**

Me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que de un modo u otro han contribuido a que esta tesis haya sido posible.

En primer lugar, debo agradecer a mis directoras de tesis la ayuda recibida y todo el tiempo dedicado; sin ellas este trabajo no hubiera sido posible. A la Dra. M Dolores Rodríguez Arnao, por la confianza depositada en mí, por sus consejos y su apoyo constante. A la Dra. Amparo Rodríguez Sánchez, por todas sus enseñanzas y su entusiasmo por la Endocrinología Pediátrica.

A Virginia e Isabel, por su buen hacer en el día a día y su disponibilidad siempre.

A la Dra. Elena Dulín, a la Dra. Nieves López Lazareno, al Dr. Ángel Bittini y al Dr. Vicente Barrios, por facilitar la realización de este trabajo.

A Olivier Núñez, por su inestimable ayuda en el análisis matemático.

A Andrea, Estíbaliz, Nelia y Rosa, por todos los momentos que hemos compartido, pero sobre todo por su amistad.

A mis compañeros en Asturias, por su cálida acogida desde el primer día.

A todas aquellas personas que he tenido la suerte de encontrar durante mi formación y que han sabido transmitirme, además de enseñanzas, su entusiasmo por la Pediatría en general y por la Endocrinología Pediátrica en particular.

A mis amigos, a todos y cada uno de ellos, por los ánimos dados cuando más se necesitaban.

Por último quiero dar las gracias a mi familia. A mis padres, Jose y Belén, y a mis hermanos, Covi y Pedro, por su ayuda y, sobre todo, por ser un apoyo infalible en mi vida.

A mi marido, Manu, por su perseverancia, por su paciencia y por su apoyo incondicional. Sin ti, esta tesis no hubiera salido adelante.



# ÍNDICE

|  |                  |
|--|------------------|
| <b><u>RESUMEN Y ABSTRACT.....</u></b>  | <b><u>1</u></b>  |
| <b><u>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....</u></b>  | <b><u>7</u></b>  |
| <b><u>1. INTRODUCCIÓN.....</u></b>   | <b><u>13</u></b> |
| <b>1.1. LA GLÁNDULA TIROIDES .....</b>   | <b>13</b>        |
| <b>1.1.1. Síntesis de hormonas tiroideas.....</b>  | <b>13</b>        |
| 1.1.1.a. Captación de yodo .....   | 13               |
| 1.1.1.b. Transporte apical del yodo .....  | 14               |
| 1.1.1.c. Oxidación y organificación del yodo.....  | 14               |
| 1.1.1.d. Acoplamiento .....  | 14               |
| 1.1.1.e. Síntesis de tiroglobulina .....   | 14               |
| 1.1.1.f. Secreción de hormonas tiroideas.....  | 15               |
| 1.1.1.g. Desyodación intratiroidea.....  | 15               |
| 1.1.1.h. Transporte de las hormonas tiroideas en sangre.....   | 15               |
| 1.1.1.i. Producción extratiroidea de T3. Desyodasas. ....  | 15               |
| <b>1.1.2. Regulación de la función tiroidea .....</b>  | <b>17</b>        |
| 1.1.2.a. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo.....   | 17               |
| 1.1.2.b. Autorregulación tiroidea.....   | 19               |
| <b>1.1.3. Maduración de la función tiroidea en el feto.....</b>  | <b>19</b>        |
| 1.1.3.a. Desarrollo embriológico de la glándula tiroides.....  | 20               |
| 1.1.3.b. Desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides .....  | 20               |
| 1.1.3.c. Autorregulación tiroidea.....   | 21               |
| 1.1.3.d. Regulación periférica de la función tiroidea .....  | 21               |
| <b>1.1.4. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas .....</b>  | <b>22</b>        |
| <b>1.1.5. Funciones de las hormonas tiroideas.....</b>   | <b>23</b>        |
| <b>1.2. HORMONAS TIROIDES Y DESARROLLO CEREBRAL.....</b>   | <b>23</b>        |
| <b>1.2.1. Efectos de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral.....</b>                             | <b>23</b>        |
| <b>1.2.2. Aporte de hormonas tiroideas al cerebro fetal.....</b>   | <b>24</b>        |
| 1.2.2.a. Aporte de hormonas tiroideas de origen materno.....   | 24               |
| 1.2.2.b. Papel de las desyodasas y los transportadores.....  | 25               |
| 1.2.2.c. Receptores de hormonas tiroideas en el cerebro.....   | 26               |
| <b>1.2.3. Efectos patogénicos de la deficiencia de hormonas tiroideas en el cerebro en desarrollo.....</b> | <b>27</b>        |
| 1.2.3.a. Hipotiroidismo e hipotiroxinemia materna.....   | 27               |
| 1.2.3.b. Hipotiroidismo congénito.....   | 27               |
| 1.2.3.c. Deficiencia de yodo. Cretinismo neurológico y mixedematoso.....                                   | 27               |
| 1.2.3.d. Hipotiroxinemia transitoria del recién nacido .....   | 28               |
| <b>1.3. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO .....</b>   | <b>28</b>        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.3.1. Clasificación.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>1.3.2. Etiología .....</b>   | <b>29</b> |
| 1.3.2.a. Hipotiroidismo congénito primario .....  | 29        |
| i. Disgenesias tiroideas.....   | 29        |
| ii. Dishormonogénesis.....  | 30        |
| iii. Resistencia a la acción de la TSH.....   | 33        |
| 1.3.2.b. HC central.....  | 33        |
| i. Deficiencia aislada de TSH (mutación del gen de la subunidad $\beta$ ).....                            | 33        |
| ii. Resistencia a la TRH.....   | 33        |
| iii. Deficiencia de TRH.....  | 34        |
| iv. Hipotiroidismo central en contexto de hipopituitarismo múltiple.....                                  | 34        |
| 1.3.2.c. HC periférico .....  | 34        |
| i. Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas.....   | 34        |
| ii. Alteraciones en el transporte de las hormonas tiroideas (MCT 8).....                                  | 34        |
| iii. Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas .....  | 35        |
| 1.3.2.d. HC transitorio .....   | 35        |
| i. HC transitorio primario.....   | 35        |
| ii. HC transitorio de origen central.....   | 36        |
| iii. HC transitorio de origen periférico .....  | 37        |
| 1.3.2.e. HC sindrómico.....   | 37        |
| <b>1.3.3. Genética molecular de HC .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>1.3.4. Incidencia.....</b>   | <b>39</b> |
| <b>1.3.5. Clínica .....</b>   | <b>41</b> |
| 1.3.5.a. Cuadro clínico del HC en la etapa previa a los programas de detección precoz.....                | 41        |
| 1.3.5.b. Cuadro clínico en los pacientes con HC diagnosticados por los programas de detección precoz..... | 42        |
| 1.3.5.c. Malformaciones asociadas al HC .....   | 43        |
| <b>1.3.6. Diagnóstico. Programa de detección precoz de HC.....</b>  | <b>43</b> |
| 1.3.6.a. Programas de Detección Precoz: Generalidades .....   | 43        |
| 1.3.6.b. Programa de detección precoz de HC .....   | 44        |
| 1.3.6.c. Confirmación diagnóstica del HC .....  | 46        |
| 1.3.6.d. Diagnóstico etiológico.....  | 47        |
| i. Gammagrafía tiroidea.....  | 47        |
| ii. Test de perclorato.....   | 48        |
| iii. Ecografía tiroidea.....  | 49        |
| iv. Tiroglobulina (Tg).....   | 49        |
| v. Anticuerpos antitiroideos frente al receptor de TSH de tipo bloqueante (TRAb).....                     | 49        |
| vi. Yoduria.....  | 49        |
| vii. Análisis genético.....   | 49        |
| viii. Radiografía de la rodilla .....   | 50        |
| 1.3.6.e. Reevaluación.....  | 50        |
| 1.3.6.f. Situación en España del Programa de Detección Precoz de HC.....                                  | 51        |
| 1.3.6.g. Diagnóstico clínico.....   | 52        |
| <b>1.3.7. Tratamiento .....</b>   | <b>52</b> |
| 1.3.7.a. Indicaciones de tratamiento .....  | 53        |
| 1.3.7.b. Formulación.....   | 53        |
| 1.3.7.c. Farmacocinética y farmacodinámica de la LT4.....   | 54        |
| 1.3.7.d. Dosis .....  | 55        |
| 1.3.7.e. Objetivos bioquímicos .....  | 56        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.3.8. Monitorización del tratamiento</b> .....   | <b>57</b> |
| <b>1.3.9. Evolución y seguimiento</b> .....  | <b>58</b> |
| <b>1.3.10. Pronóstico</b> .....  | <b>58</b> |
| 1.3.10.a. Factores implicados en el desarrollo neurológico: .....  | 59        |
| i. Edad de inicio de tratamiento.....  | 59        |
| ii. Dosis inicial de LT4.....  | 60        |
| iii. Gravedad del hipotiroidismo .....   | 62        |
| iv. Concentraciones de TSH y T4 sérica durante los primeros años de vida.....  | 62        |
| <br>   |           |
| <b><u>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u></b> .....   | <b>65</b> |
| <b>2.1. JUSTIFICACIÓN</b> .....  | <b>65</b> |
| <b>2.2. OBJETIVOS</b> .....  | <b>67</b> |
| <b>2.2.1. Objetivo principal</b> .....   | <b>67</b> |
| <b>2.2.2. Objetivos secundarios</b> .....  | <b>67</b> |
| <br>   |           |
| <b><u>3. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....   | <b>71</b> |
| <b>3.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....  | <b>71</b> |
| <b>3.1.1. Diseño del estudio</b> .....   | <b>71</b> |
| <b>3.1.2. Población de estudio</b> .....   | <b>71</b> |
| <b>3.1.3. Selección de pacientes</b> .....   | <b>71</b> |
| <b>3.1.4. Variables de estudio</b> .....   | <b>72</b> |
| <b>3.2. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....   | <b>73</b> |
| <b>3.2.1. Funcionamiento del Programa de Detección Precoz de HC y la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de la Comunidad de Madrid</b> ..... | <b>73</b> |
| 3.2.1.a. Método empleado para el diagnóstico precoz y localización de los pacientes.....   | 73        |
| 3.2.1.b. Evaluación y seguimiento de los pacientes con resultado positivo en el programa de cribado .....                                    | 74        |
| <b>3.2.2. Recogida de datos sociodemográficos y clínicos</b> .....   | <b>75</b> |
| <b>3.2.3. Datos auxológicos</b> .....  | <b>76</b> |
| 3.2.3.a. Peso.....   | 76        |
| 3.2.3.b. Longitud / Talla .....  | 76        |
| 3.2.3.c. Z-score .....   | 76        |
| <b>3.2.4. Dosis de LT4</b> .....   | <b>76</b> |
| <b>3.2.5. Extracción y procesamiento de las muestras</b> .....   | <b>77</b> |
| 3.2.5.a. Sangre capilar .....  | 77        |
| 3.2.5.b. Sangre venosa .....   | 77        |
| <b>3.2.6. Determinaciones analíticas</b> .....   | <b>78</b> |
| 3.2.6.a. TSH capilar .....   | 78        |
| 3.2.6.b. TSH plasmática .....  | 78        |
| 3.2.6.c. T4L plasmática .....  | 79        |

|   |                  |
|---|------------------|
| <b>3.2.7. Valores de TSH y T4L objetivo del tratamiento .....</b>   | <b>79</b>        |
| <b>3.2.8. Análisis estadístico .....</b>  | <b>82</b>        |
| 3.2.8.a. Estudio descriptivo y comparaciones .....  | 82               |
| 3.2.8.b. Cálculo de la dosis óptima.....  | 83               |
| <b>3.2.9. Consideraciones éticas .....</b>  | <b>83</b>        |
| <br>  |                  |
| <b><u>4. RESULTADOS .....</u></b>   | <b><u>87</u></b> |
| <b>4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL .....</b>   | <b>87</b>        |
| <b>4.1.1. Características generales de la población estudiada.....</b>                                    | <b>87</b>        |
| 4.1.1.a. Sexo .....   | 87               |
| 4.1.1.b. Antecedentes perinatales .....   | 87               |
| 4.1.1.c. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.....  | 88               |
| i. Antecedentes familiares de HC.....   | 88               |
| ii. Antecedentes de enfermedad tiroidea (diferente a HC) en familiares de primer grado ....               | 90               |
| 4.1.1.d. Consanguinidad .....   | 91               |
| 4.1.1.e. Malformaciones asociadas.....  | 91               |
| 4.1.1.f. Pacientes excluidos .....  | 92               |
| <b>4.1.2. Valoración al diagnóstico .....</b>   | <b>93</b>        |
| 4.1.2.a. Morfología tiroidea.....   | 93               |
| 4.1.2.b. Edad al diagnóstico.....   | 93               |
| 4.1.2.c. Clínica.....   | 95               |
| i. Clínica y morfología tiroidea .....  | 95               |
| ii. Clínica y valores de T4L.....   | 96               |
| iii. Clínica y edad al diagnóstico.....   | 96               |
| 4.1.2.d. Variables analíticas: TSH en papel absorbente, TSH plasmática (TSH) y T4L plasmática (T4L) ..... | 97               |
| 4.1.2.e. Técnicas de imagen.....  | 99               |
| 4.1.2.f. Dosis inicial de LT4.....  | 100              |
| 4.1.2.g. Datos en función de la gravedad .....  | 100              |
| i. Según los valores de TSH plasmática .....  | 100              |
| ii. Según los valores de T4L.....   | 101              |
| 4.1.2.h. Diferencias entre los tiroides eutópicos permanentes y transitorios .....                        | 102              |
| <b>4.2. VALORACIÓN DE LA DOSIS INICIAL DE LT4 .....</b>   | <b>103</b>       |
| <b>4.2.1. Valores de TSH y T4L en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento.....</b>     | <b>103</b>       |
| 4.2.1.a. Clasificación de los pacientes según los valores de T4L.....                                     | 106              |
| i. T4L menor de 1,0 ng/dl .....   | 107              |
| ii. T4L mayor de 2,5 ng/dl .....  | 108              |
| 4.2.1.b. Clasificación de los pacientes según la concentración de TSH.....                                | 108              |
| i. TSH mayor de 10,00 µU/ml.....  | 108              |
| ii. TSH menor de 0,50 µU/ml .....   | 110              |
| 4.2.1.c. Clasificación de los pacientes según los valores de T4L y TSH .....                              | 110              |
| i. Episodios de sobretratamiento .....  | 111              |
| ii. Episodios de infratratamiento .....   | 111              |
| <b>4.2.2. Resultados del primer control analítico en función de la gravedad del hipotiroidismo.....</b>   | <b>112</b>       |
| <b>4.2.3. Dosis inicial de LT4 recibida por los pacientes con T4L en objetivos.....</b>                   | <b>113</b>       |

---

|   |            |
|---|------------|
| <b>4.2.4. Ajustes de dosis .....</b>  | <b>114</b> |
| 4.2.4.a. Aumento de dosis .....   | 114        |
| 4.2.4.b. Disminución de dosis .....   | 114        |
| <b>4.2.5. Dosis altas frente a dosis bajas.....</b>   | <b>115</b> |
| <b>4.3. SEGUIMIENTO HASTA LOS 7 AÑOS DE VIDA.....</b>                                       | <b>117</b> |
| <b>4.3.1. Somatometría .....</b>  | <b>117</b> |
| <b>4.3.2. Valores de TSH .....</b>  | <b>121</b> |
| <b>4.3.3. Valores de T4L .....</b>  | <b>123</b> |
| <b>4.3.4. Determinaciones analíticas dentro de objetivos.....</b>                           | <b>126</b> |
| <b>4.3.5. Dosis de LT4 .....</b>  | <b>127</b> |
| <b>4.3.6. Determinaciones fuera de objetivos .....</b>                                      | <b>132</b> |
| 4.3.6.a. Episodios de T4L por debajo de objetivos o TSH por encima de objetivos.....        | 132        |
| i. T4L en rango normal pero por debajo del objetivo.....                                    | 132        |
| ii. TSH por encima del rango objetivo para la edad (T4L normal o elevada) .....             | 133        |
| iii. Episodios de aumento de dosis de LT4.....  | 133        |
| 4.3.6.b. Episodios de T4L por encima de objetivos o TSH por debajo de objetivos.....        | 134        |
| iv. T4L por encima del rango objetivo y TSH no suprimida.....                               | 134        |
| v. T4L por encima del rango objetivo y TSH suprimida.....                                   | 135        |
| vi. Episodios de disminución de dosis de LT4.....   | 135        |
| <b>4.4. CÁLCULO DE LA DOSIS ÓPTIMA DE LT4 DURANTE EL SEGUIMIENTO.....</b>                   | <b>136</b> |
| <b>4.4.1. Modelo de T4L .....</b>   | <b>138</b> |
| <b>4.4.2. Calibración de T4L .....</b>  | <b>141</b> |
| <b>4.4.3. Cálculo de la dosis óptima de LT4 según la morfología tiroidea.....</b>           | <b>146</b> |
| <b>4.4.4. Cálculo de la dosis óptima de LT4 de forma global.....</b>                        | <b>150</b> |
| 4.4.4.a. Modelo de T4L .....  | 150        |
| 4.4.4.b. Calibración de T4L.....  | 151        |
| 4.4.4.c. “Dosis óptima”.....  | 152        |
| 4.4.4.d. Comparación de la “dosis óptima” con la dosis recibida por nuestros pacientes..... | 153        |
| <b>5. DISCUSIÓN.....</b>  | <b>157</b> |
| <b>5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....</b>  | <b>157</b> |
| <b>5.1.1. Descripción de los pacientes del estudio.....</b>                                 | <b>157</b> |
| 5.1.1.a. Sexo .....   | 157        |
| 5.1.1.b. Características neonatales.....  | 158        |
| 5.1.1.c. Antecedentes familiares.....   | 158        |
| 5.1.1.d. Malformaciones congénitas.....   | 159        |
| <b>5.1.2. Situación clínica al diagnóstico .....</b>  | <b>159</b> |
| 5.1.2.a. Morfología y localización tiroideas .....  | 159        |
| 5.1.2.b. Edad al diagnóstico.....   | 159        |
| 5.1.2.c. Clínica.....   | 160        |

---

|   |                   |
|---|-------------------|
| 5.1.2.d. Variables analíticas: TSH en papel absorbente y TSH y T4L plasmáticas .....                                  | 161               |
| 5.1.2.e. Técnicas de imagen.....  | 161               |
| 5.1.2.f. Dosis inicial de LT4 .....   | 162               |
| 5.1.2.g. Datos en función de la gravedad bioquímica .....   | 162               |
| 5.1.2.h. Diferencias entre los tiroides eutópicos permanentes y transitorios .....                                    | 162               |
| <b>5.2. VALORACIÓN DE LA DOSIS INICIAL DE T4L .....</b>   | <b>163</b>        |
| <b>5.2.1. Eutiroidismo bioquímico: normalización de los valores de T4L y TSH.....</b>                                 | <b>163</b>        |
| <b>5.2.2. Hipertiroxinemia durante las primeras semanas de tratamiento .....</b>                                      | <b>167</b>        |
| <b>5.3. VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LT4 DURANTE LOS PRIMEROS 7 AÑOS DE VIDA.....</b>                               | <b>171</b>        |
| <b>5.3.1. Peso y talla durante el seguimiento .....</b>   | <b>172</b>        |
| <b>5.3.2. Valores de TSH y T4L durante el seguimiento .....</b>   | <b>172</b>        |
| <b>5.3.3. Dosis de LT4 .....</b>  | <b>174</b>        |
| <b>5.3.4. Ajustes de dosis .....</b>  | <b>176</b>        |
| 5.3.4.a. Aumento de dosis de LT4.....   | 176               |
| 5.3.4.b. Disminución de dosis de LT4.....   | 177               |
| 5.3.4.c. Efectos del infra y el sobretatamiento durante los primeros años de tratamiento de los pacientes con HC..... | 178               |
| 5.3.4.d. Propuesta de un modelo matemático para el cálculo de la dosis de LT4.....                                    | 181               |
| <b>5.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO .....</b>   | <b>182</b>        |
| <br>  |                   |
| <b><u>6. CONCLUSIONES .....</u></b>   | <b><u>185</u></b> |
| <br>  |                   |
| <b><u>7. BIBLIOGRAFÍA .....</u></b>   | <b><u>189</u></b> |

**RESUMEN**

**Y**

**ABSTRACT**



---

# RESUMEN

---

**Introducción:** La instauración de los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito (HC) ha permitido superar la discapacidad intelectual asociada al mismo. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los que persiste una disfunción cerebral mínima. Algunos autores han asociado esta disfunción con la falta de optimización del tratamiento durante los primeros años de vida.

**Objetivos:** Describir la dosis de LT4 recibida por los pacientes con HC durante los primeros siete años de vida y realizar una propuesta de dosis óptima, de forma global y diferenciando en función de la morfología tiroidea (agenesia tiroidea, tiroides ectópico y tiroides eutópico).

**Pacientes, material y métodos:** Estudio retrospectivo de los pacientes con HC diagnosticados y seguidos en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento del Programa de Detección Precoz de HC de la Comunidad de Madrid, nacidos entre los años 2000 y 2012, hasta los 7 años de edad. Para la propuesta de la posología de LT4 se definió la dosis óptima como la dosis que maximiza la probabilidad de que la concentración de T4L esté en el rango de valores objetivo y se realizó la búsqueda de un modelo matemático que relacionase la dosis recibida de LT4 y los valores de T4L mediante el programa R 3.2, paquete lms4.

**Resultados:** Se incluyeron 305 niños (124 tiroides eutópicos, 139 ectópicos, 36 agenesias, 6 hemiagenesias), con un total de 6315 determinaciones de la función tiroidea (TSH y T4L). La edad de inicio del tratamiento y la dosis inicial de LT4 se ajustaron a las recomendaciones de las últimas guías de diagnóstico y tratamiento del HC ( $12,5 \pm 6,5$  días y  $11,8 \pm 2,6$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) y en todos los pacientes se realizó una prueba de imagen al diagnóstico (en el 97% gammagrafía). La mayoría de los pacientes normalizaron la función tiroidea en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento, aunque aproximadamente una quinta parte de los pacientes presentaron hipertiroidismo transitorio sin repercusión clínica. Posteriormente la mayor parte de las determinaciones mostraron valores de TSH y T4L dentro de objetivos, aunque se describieron pacientes con sobre e infratratamiento en todos los grupos etarios. Durante todo el seguimiento, la dosis por kg de LT4 recibida por los pacientes con tiroides eutópico fue inferior a la recibida por los pacientes con tiroides ectópico y agenesia tiroidea. Para establecer la dosis óptima, en primer lugar se obtuvo un modelo multinivel de la cinética de la T4L en función la dosis recibida por kg de peso, la edad y la morfología tiroidea. La dosis óptima se determinó estableciendo como

valores deseados de T4L aquellos situados en el punto medio del intervalo objetivo para cada edad y fijando un nivel de confianza del 90%. A partir de los datos de los pacientes, se estimaron los parámetros del modelo y se obtuvo una ecuación que permite calcular explícitamente la dosis óptima para cada edad en función de la morfología tiroidea así como de forma global.

**Discusión:** Las dosis altas de LT4 al inicio de tratamiento permiten alcanzar el eutiroidismo precozmente, aunque a expensas de que una proporción de pacientes presente valores de T4L en el rango de la hipertiroxinemia durante las primeras semanas de tratamiento. No obstante las implicaciones clínicas de esta hipertiroxinemia están cuestionadas. Además, la comparación con otros estudios pone de manifiesto que las diferencias existentes en la dosis iniciales de LT4 desaparecen durante los primeros meses de vida en relación a los ajustes de dosis que son necesarios hacer para que los pacientes mantengan los valores de TSH y T4L en el rango objetivo. Cuando el tratamiento se inicia a dosis menores de 10 µg /kg/día se precisan aumentos frecuentes de dosis en los primeros meses, mientras que en los casos que han recibido dosis altas lo que precisan son disminuciones de la dosis absoluta, lo que junto con el aumento rápido de peso hace que la hipertiroxinemia se limite fundamentalmente a las primeras semanas de tratamiento. Posteriormente los episodios de sobretratamiento son infrecuentes, en contraste con la mayor frecuencia de episodios de infratamiento leve que precisan aumento de dosis. Las consecuencias de los episodios de sobretratamiento leves y limitados en el tiempo están aún por determinar.

La propuesta de una dosis de LT4 en función de la edad y la morfología tiroidea, aunque no evita la necesidad de controles analíticos frecuentes y que la dosis deba ser individualizada en cada paciente, supone una mejoría en el manejo de los pacientes con HC; especialmente en los casos en los que la dosis recibida difiera de la recomendada así como en aquellos casos en los que la función tiroidea no pueda monitorizarse con la frecuencia necesaria.

**Conclusiones:** Los pacientes con HC precisan un seguimiento estrecho con controles analíticos frecuentes, que permitan detectar las desviaciones en los valores de TSH y T4L respecto de los objetivos y el ajuste correspondiente en la dosis de LT4. Se propone una posología de LT4 en función del peso, la edad y la morfología tiroidea, con el fin de evitar tanto la infradosificación como la sobredosificación del tratamiento sustitutivo.

**PALABRAS CLAVE:** hipotiroidismo congénito, detección precoz del hipotiroidismo congénito, levotiroxina, tratamiento del hipotiroidismo congénito, dosis, tratamiento hormonal sustitutivo.

---

# ABSTRACT

---

**Introduction:** Congenital hypothyroidism (CH) screening programs prevent intellectual disability related to this condition. However, there is a group of patients in which subtle neurocognitive dysfunction persists. Some authors have related this dysfunction with the lack of optimization of the treatment during the first years of life.

**Objectives:** Describing levothyroxine (LT4) dosage received by patients with CH up to seven years old and proposing an optimum dosage of LT4, either globally and taking into consideration thyroid morphology (athyreosis, ectopic gland and in situ thyroid)

**Patients, material and methods:** Retrospective study of patients with CH diagnosed and followed in the Clinic Unit of the CH Screening Program of the Community of Madrid, born between 2000 and 2012, up to seven years of age. To optimize the dosage of LT4, optimum dose was defined as the dose that maximizes the probability of presenting a FT4 concentration within the target values and search for a mathematical model that relates the dose of LT4 with FT4 levels and age, using R program 3.2, lms4 package.

**Results:** 305 children were included (124 in situ gland, 139 ectopic, 36 athyreosis, 6 hemiathyreosis), with a total of 6315 determinations of thyroid function (TSH and FT4). Age at onset of treatment and initial dosage of LT4 followed the recommendations of the latest guidelines for diagnosis and management of CH ( $12.5 \pm 6.5$  days y  $11.8 \pm 2.6$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ). All the patients underwent an imaging study (97% scintigraphy). Most of the children normalized thyroid function in the first follow-up examination after the initiation of LT4 treatment, although approximately a fifth presented transient hyperthyroxinemia, without any clinical impact. Blood test revealed that most of the patients were euthyroid during the follow-up, although patients with over and undertreatment were described in all age groups. During the first seven years of life, patients with in situ thyroid received lower dose per kg that patients with ectopic thyroid and athyreosis. To establish the optimal dose a multilevel model of FT4 kinetics was obtained, considering the dose per kg, age and thyroid morphology. The optimal dose was determined by the establishment of the desired values of FT4 as those at the midpoint of the target range for every age with a confidence level of 90%. The model parameters were inferred from the patients data and an equation that allows to explicitly calculate the optimal dosage for each age, considering thyroid morphology and also globally was developed.

**Discussion:** High doses of LT4 at the beginning of treatment allow euthyroidism to be reached early, although a proportion of patients present values of FT4 in the range of hyperthyroxinemia during the first weeks of therapy. Clinical implications of this hyperthyroxinemia are questioned. Besides, comparisons with other studies show that differences in the initial dose of LT4 disappear during the first months of life because LT4 dose is adjusted to maintain TSH and FT4 in the target values. When treatment is initiated with doses lower than 10 µg/kg/day, frequent increases of dose are required. On the other hand, when treatment is initiated with higher doses, the rapid weight gain, together with the frequent reduction in the absolute dose that is required, limits hyperthyroxinemia to the first months of life. Afterwards, overtreatment episodes are less frequent, in contrast with mild undertreatment that requires increasing the dose. The consequences of these mild and limited-in-time episodes of overtreatment are still not determined.

Determining the dose of LT4 according to the age and the thyroid morphology (as proposed in this thesis), although does not avoid the need for frequent analytical monitoring, improves the management of patients with CH. This fact is particularly relevant in cases in which the doses of LT4 differ from the recommended one and in those cases in which thyroid function cannot be monitored as frequently as necessary.

**Conclusions:** Patients with CH require close monitoring with frequent analytical tests, to detect deviations in TSH and FT4 from the target values and to make the corresponding adjustment in the dose of LT4. One LT4 dosage based on weight, age and thyroid morphology, in order to avoid both under and overtreatment to prevent intellectual dysfunction, is proposed.

**KEY WORDS:** congenital hypothyroidism, screening program, levothyroxine, congenital hypothyroidism-therapy, dosage, hormonal substitutive therapy.

# **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**



---

# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

AAP: Academia Americana de Pediatría

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

CI: cociente intelectual

DEHAL1: enzima yodotirosina desyodasa o deshalogenasa

DIT: diyotirosina

DUOX1: oxidasa tiroidea 1 (dual oxidasa 1)

DUOX2: oxidasa tiroidea 2 (dual oxidasa 2)

DUOXA1: factor de maduración de la dual oxidasa 1

DUOXA2: factor de maduración de la dual oxidasa 2

ESPE: Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica

FOXE1: TTF-2 (factor de transcripción tiroideo 2)

FSH: hormona folículo estimulante

GH: hormona de crecimiento

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrógeno

IMC: índice de masa corporal

LH: hormona luteinizante.

LT3: liotironina

LT4: levotiroxina

MCT8: transportador de monocarboxilatos 8 (monocarboxilate transporter 8)

MIT: monoyodotirosina

NKX 2.1: factor de transcripción tiroideo 1 (o TITF-1)

NIS: transportador de sodio y yodo

OATP: polipéptido transportador de aniones orgánicos

PBMCs: células mononucleares procedentes de sangre periférica

PRL: prolactina

PTH: paratohormona

rT3: 3,3',5'-triyodotironina o T3 reversa

RTSH: receptor de TSH

SBP2: proteína ligadora de secuencia de incorporación de selenocelesteína o SECISBP2

SECISBP2: proteína ligadora de secuencia de incorporación de selenocelesteína o SBP2

SNC: sistema nervioso central

SSC: concentración en estado de equilibrio (*Steady-State Concentration*)

T2: 3,5-diyodo-L-tironina

T3: 3,5,3'-l-triyodotironina

T4: 3,5,3',5'-l-tetrayodotironina o tiroxina

T4L: 3,5,3',5'-l-tetrayodotironina libre o tiroxina libre

TBG: proteína ligadora de tiroxina (tiroxine-binding protein)

Tc99: radioisótopo pertecnetato de sodio

Tg: tiroglobulina

TPO: tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea

TR: receptor de hormona tiroidea

TRAb: Anticuerpos frente al receptor de TSH de tipo bloqueante

TRIAC: ácido triyodoacético

TETRAC: ácido tetrayodoacético

TSH: Tirotropina

TTF-1: factor de transcripción tiroideo 1 (ó NKX 2.1)

TTF-2: factor de transcripción tiroideo 2 (ó FOXE1)

# **1. INTRODUCCIÓN**



---

# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1. La glándula tiroides

El tiroides es una glándula impar y media, situada en la parte anterior del cuello, delante del cartílago cricoides. Su función principal es la síntesis de hormonas tiroideas, 3,5,3',5'-l-tetrayodotironina (tiroxina, T4) y, en menor medida, 3,5,3'-l-triyodotironina (T3)<sup>1</sup>. La hormona activa es la T3, cuya fuente principal es la desyodación periférica (extratiroidea) de T4<sup>2</sup>. En los tejidos diana, la T3 interacciona con los receptores nucleares que regulan de forma positiva o negativa la expresión de determinados genes<sup>3</sup>. Entre las numerosas funciones de las hormonas tiroideas destaca su papel en el desarrollo y maduración del sistema nervioso central (SNC)<sup>4,5</sup>.

### 1.1.1. Síntesis de hormonas tiroideas

La funcionalidad del tiroides depende de su estructura folicular así como de una sucesión de pasos en los que están implicadas numerosas enzimas y proteínas, que le permiten regular la secreción de hormonas tiroideas en función de las necesidades del organismo<sup>6</sup>.

#### 1.1.1.a. Captación de yodo

Es el primer paso y el limitante en la síntesis de hormonas tiroideas<sup>7</sup>. El aporte fundamental de yodo al organismo se obtiene a través de la ingesta. Una vez absorbido, el yodo pasa al torrente sanguíneo y de éste al tiroides gracias a un sistema de transporte activo en contra de gradiente, que le permite mantener una concentración de yodo libre de 30 a 40 veces más alta que en la sangre<sup>7</sup>. Dicho sistema está compuesto por un transportador específico situado en la membrana basal del tirocito, el transportador de yoduro o NIS (*Na<sup>+</sup>/I symporter*), que obtiene su energía de una bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPasa. El transporte de dos iones de sodio provoca la entrada de un átomo de yodo contra gradiente electroquímico<sup>8</sup>. El NIS se expresa en otros tejidos, como en las glándulas salivales, la mucosa gástrica, el útero, la mama lactante o la placenta, pero en estos tejidos su capacidad para concentrar yodo es menor<sup>9</sup>. Su actividad está regulada por la TSH y por el aporte diario de yodo. La TSH regula de forma positiva la transcripción del gen que codifica el NIS, dirige la proteína a la membrana celular y prolonga su semivida. Cantidades excesivas de yodo suprimen tanto la actividad del NIS como la expresión del gen que lo codifica<sup>10-12</sup>. El NIS puede concentrar también otros aniones estructuralmente similares, lo que permite emplear el radioisótopo pertecnetato de sodio ( $\text{Tc}^{99}$ ) para visualizar la glándula tiroidea y cuantificar su

capacidad de atrapamiento<sup>13</sup>. Además existen otros inhibidores competitivos del NIS, como el perclorato, que en cantidades elevadas pueden bloquear la captación de yodo.

#### **1.1.1.b. Transporte apical del yodo**

Una vez dentro del tirocito, el yodo es transportado hacia la membrana apical, actividad en la que participan otros transportadores, entre ellos la pendrina, una proteína de 780 aminoácidos cuya alteración se asocia a sordera neurosensorial y bocio (síndrome de Pendred)<sup>14</sup> o el transportador de yoduro apical humano<sup>15</sup>.

#### **1.1.1.c. Oxidación y organificación del yodo**

En la superficie de la membrana apical de los tirocitos existe una enzima, la tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea (TPO), encargada de catalizar la oxidación del yodo y su posterior organificación<sup>16</sup>. Para que tenga lugar la oxidación del yodo es precisa la presencia de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), como aceptor final de los electrones, por lo que el tiroides dispone de un sistema de generación de  $H_2O_2$  constituido por las oxidasas tiroideas 1 y 2 (DUOX 1 y DUOX2)<sup>17,18</sup>. Para el funcionamiento adecuado de estas oxidasas es necesaria su dimerización con unos factores de maduración específicos, DUOXA1 y 2<sup>19</sup>. En el hombre, la expresión de DUOX2-DUOXA2 es cinco veces superior a la de DUOX1-DUOXA1, por lo que mientras los defectos de las primeras se han asociado con hipotiroidismo<sup>20</sup>, es probable que el defecto de DUOX1-DUOXA1 sea compensado por DUOX2 y no tenga repercusión clínica<sup>21</sup>.

La organificación es el proceso por el cual el yodo oxidado es incorporado a radicales del aminoácido tirosina que forman parte de la tiroglobulina (Tg), una proteína específica del tiroides, formando mono y diyodotirosina (MIT y DIT), según se incorporen uno o dos átomos del anión.

#### **1.1.1.d. Acoplamiento**

La TPO también es responsable del acoplamiento entre un MIT y un DIT para formar T3 o de dos DIT para formar T4, incorporadas en la cadena peptídica de la Tg<sup>22</sup>.

#### **1.1.1.e. Síntesis de tiroglobulina**

La Tg es una glicoproteína que se sintetiza de forma exclusiva en el tiroides. El gen de la Tg se sitúa en el cromosoma 8q24.2-8q24.3 y su transcripción está regulada por los factores de transcripción TTF-1 y PAX-8<sup>23,24</sup>. La Tg se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y durante su paso por el aparato de Golgi sufre varias reacciones de glicosilación. Finalmente se organiza en forma de homodímero y es liberada a la luz folicular, donde tiene lugar la yodación de múltiples residuos de tirosinas, formándose MIT y DIT, y las interacciones entre

éstos para formar T4 y T3<sup>25</sup>. La Tg yodada, con los radicales de MIT, DIT, T4 y T3 incorporados por enlaces peptídicos en la cadena proteica, se almacena en la luz folicular. En condiciones de ingesta adecuada de yodo, el almacén de Tg es suficiente para asegurar al organismo cantidades adecuadas de hormonas tiroideas durante 100 días aproximadamente<sup>6</sup>.

#### **1.1.1.f. Secreción de hormonas tiroideas**

Para la secreción de hormonas tiroideas es necesaria la ruptura de los enlaces peptídicos de la Tg, por lo que la proteína almacenada en el coloide debe ser nuevamente incorporada al interior del tirocito por micropinocitosis<sup>26</sup>. Una vez dentro del tirocito, las vesículas con el coloide se fusionan con los lisosomas, donde las proteasas hidrolizan la Tg, liberándose MIT, DIT, T4 y T3<sup>27</sup>. Las hormonas tiroideas T4 y T3 pasan a la circulación, al igual que una pequeña proporción de Tg intacta.

#### **1.1.1.g. Desyodación intratiroidea**

Las yodotirosinas MIT y DIT no pasan a la circulación sino que son desyodadas por el enzima yodotirosina desyodasa o deshalogenasa (DEHAL1) en el propio tiroides, liberándose tirosina y yodo<sup>28,29</sup>. Este último se vuelve a utilizar en su mayor parte dentro del tirocito. Este proceso de reciclaje de yodo en el propio tiroides tiene especial relevancia en las situaciones de carencia de yodo.

Además existe una producción tiroidea de T3 a partir de la desyodación local de T4, por los mismos enzimas encargados de la desyodación de T4 en los tejidos periféricos<sup>6</sup>.

#### **1.1.1.h. Transporte de las hormonas tiroideas en sangre**

Las hormonas tiroideas circulan unidas a proteínas plasmáticas, de modo que sólo el 0,04% de la T4 y el 0,4% de la T3 circulan libres<sup>1</sup>. Hay tres proteínas transportadoras principales: la proteína ligadora de tiroxina (TBG), la transtiretina y la albúmina. La unión a proteínas de las hormonas tiroideas alarga su vida media, de forma que se constituye un pool bastante estable que permite su distribución de forma homogénea por los tejidos. La vida media de desaparición en plasma de la T4 es de 7 – 8 días y de la T3 1 – 1,5 días.

Para penetrar al interior celular las hormonas tiroideas precisan unos transportadores específicos, como el transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8) o el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1 (OATP1C1)<sup>30</sup>.

#### **1.1.1.i. Producción extratiroidea de T3. Desyodasas.**

La síntesis de T3, a diferencia de la de T4, no se limita a la glándula tiroides y, de hecho, sólo el 20% de la producción diaria de T3 es segregada directamente por el tiroides. La principal

fuente de T3 es la desyodación del anillo externo o 5'-monodesyodación de T4 en los tejidos, principalmente en hígado, riñones y músculo esquelético (Figura 1). La T4 también puede ser desyodada en su anillo interno (5-desyodación), formando 3,3',5'-triyodotironina o T3 reversa (rT3), que es un metabolito inactivo. Se conocen tres enzimas denominadas desyodasas (tipos 1, 2 y 3), que catalizan estas reacciones y se diferencian entre sí por los tejidos en los que predominan, su preferencia por sustrato, los requerimientos de cofactores, las características cinéticas y la sensibilidad a diferentes inhibidores. Las desyodasas 1 y 2 catalizan la desyodación del anillo fenólico (externo) de la T4, originando T3. La desyodasa 3 es capaz de prevenir la activación de T4 mediante la desyodación del anillo tirosilo (interno) así como inactivar directamente a la T3<sup>2</sup>.

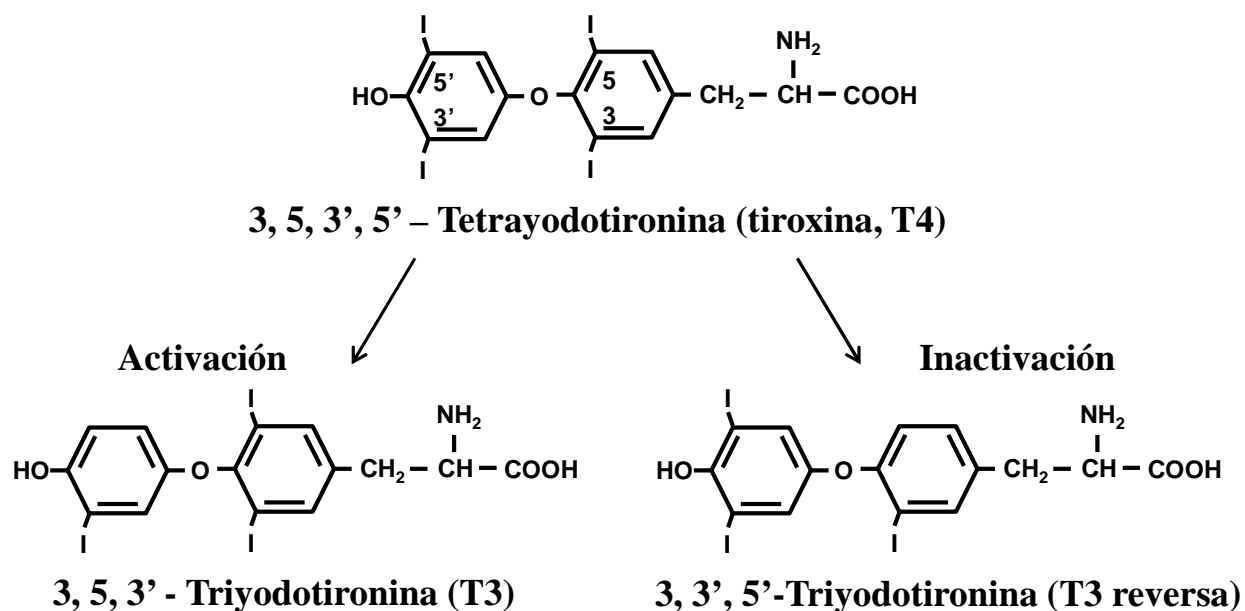


Figura 1. Fórmulas químicas de las hormonas tiroideas y de su metabolito inactivo rT3. La desyodación de la T4, a nivel del anillo fenólico (externo) da lugar a la formación de T3, mientras que la desyodación en el anillo tirosilo (interno) origina rT3. Tomado de Bianco et al, Endocrine Reviews 2002<sup>31</sup>.

La desyodasa tipo 1 se expresa principalmente en el hígado y los riñones y en menor medida en el tiroides, el músculo esquelético y el corazón. Su principal función es proveer de T3 a la circulación sanguínea. Su actividad está aumentada en situaciones de hipertiroidismo y disminuida en las de hipotiroidismo<sup>31</sup>.

La desyodasa tipo 2 se expresa preferentemente en el cerebro y la hipófisis, donde es la encargada de mantener un nivel constante de T3 intracelular, a partir de la desyodación de T4<sup>31</sup>. Esta desyodasa es muy sensible a las concentraciones circulantes de T4, de forma que ante una disminución de T4 plasmática aumenta rápidamente su concentración, aumentando la cantidad de T4 que se convierte en T3<sup>32</sup>. De modo inverso, las concentraciones elevadas de T4 reducen la

cantidad de la desyodasa tipo 2, protegiendo las células del SNC del exceso de T3. Por tanto, esta desyodasa es un mecanismo de regulación, a través del cual el hipotálamo y la hipófisis son capaces de responder a las variaciones en la concentración plasmática de T4. La rT3 también modifica la actividad de esta desyodasa, inhibiendo su actividad.

La desyodasa tipo 3 predomina en la placenta y las células gliales del SNC, donde inactiva T4 convirtiéndola en rT3 y T3 convirtiéndola en 3,3'-diyodotironina. La actividad de esta desyodasa aumenta en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo<sup>32</sup>. Esta enzima tiene un papel protector en el feto ante las variaciones de las concentraciones de las hormonas tiroideas.

La función de las desyodasas es fundamental, ya que no sólo permiten la modulación local y celular de la función de las hormonas tiroideas sino que también permiten al organismo adaptarse a las diferentes situaciones, como el déficit de yodo o enfermedades crónicas. Por ejemplo, en una situación de hipotiroidismo a nivel periférico disminuye la actividad de la desyodasa tipo 1, disminuyendo la cantidad de T3 circulante y manteniéndose la de T4. En el SNC, sin embargo, aumenta la actividad de la desyodasa tipo 2 y disminuye la de la tipo 3, de forma que aumenta la conversión de T4 en T3 a nivel local y disminuye la inactivación de la T3 formada. De esta forma, a pesar de la situación de hipotiroidismo reflejada por las concentraciones de hormonas periféricas en sangre, las concentraciones cerebrales de T3 se mantienen en niveles más altos de lo esperado, lo cual es fundamental en periodos críticos del desarrollo cerebral, como en la etapa fetal y los primeros meses de vida<sup>33-35</sup>.

### **1.1.2. Regulación de la función tiroidea**

La función de la glándula tiroidea se encuentra regulada por el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo así como por un proceso de autorregulación tiroidea que permiten mantener las concentraciones de T4 y T3 dentro de un rango estrecho<sup>6</sup>. Asimismo, existe una regulación de las hormonas tiroideas a nivel periférico, a través del sistema de desyodasas<sup>31</sup>.

#### **1.1.2.a. Eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo**

Junto con el hipotálamo y la hipófisis, el tiroides participa en un sistema de regulación por retroalimentación, de modo que en función de las variaciones en la disponibilidad de las hormonas tiroideas libres es capaz de actuar para corregirlas. La actividad de la glándula tiroidea es regulada directamente por la TSH, una glicoproteína sintetizada y secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis. La TSH está compuesta por dos cadenas,  $\alpha$  y  $\beta$ . La cadena  $\beta$  es la que le confiere la especificidad<sup>36</sup>.

La TSH ejerce su acción a través de unos receptores específicos que se sitúan en la membrana basal de los tirocitos. La interacción entre la TSH y su receptor, perteneciente a la familia de receptores transmembrana acoplados a proteína G, provoca la activación de la subunidad  $G_s$ /adenilato ciclasa/AMPC, responsable de la mayoría de los efectos biológicos de la TSH, activando sus dianas tanto a nivel citoplasmático como nuclear<sup>37,38</sup>. De este modo se activa el proceso de endocitosis del coloide e hidrólisis de la Tg, así como la captación de yodo y la transcripción de los genes de la Tg y la TPO<sup>39</sup>. Si se trata de una estimulación prolongada originará además hipertrofia e hiperplasia de la glándula. También favorece la formación intratiroidea de T3 a partir de T4. La señalización a través de AMPC es la principal vía de actuación de la TSH para estimular la síntesis de hormonas tiroideas, no obstante existen otros mecanismos como la activación de la vía  $G_q$ /fosfolipasa C/calcio<sup>37,40</sup>.

A su vez, las células tirotropas de la adenohipófisis también están sometidas a un control estrecho, que puede suprimir o estimular la secreción de TSH. El principal supresor son las hormonas tiroideas, en concreto la T3, que ejercen un *feedback* negativo<sup>41,42,43</sup>. Las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH mientras que en situación de deficiencia de hormonas tiroideas se estimula su secreción.

El principal estímulo para la síntesis y secreción de TSH es la TRH, un tripéptido con una amplia distribución en muchas estructuras cerebrales y en otros órganos como el páncreas<sup>41,44</sup>. La TRH hipotalámica, producida en el núcleo paraventricular, discurre a través de los axones de las neuronas peptidérgicas de la eminencia media y es liberada a los vasos portales hipotálamo-hipofisarios, desde donde llega hasta las células tirotropas<sup>44</sup>. El efecto estimulador de la TRH es modulado por las hormonas tiroideas, que regulan el número de receptores específicos (lo aumentan en caso de hipotiroidismo y lo reducen si hay exceso de hormonas tiroideas). Existen otros factores implicados en la regulación de la secreción de TRH, como el estrés, el frío o la nutrición.

Además, la TRH participa en el establecimiento del punto de ajuste del mecanismo de servocontrol negativo hipófiso-tiroideo<sup>43</sup>. En caso de lesiones que hayan destruido los núcleos hipotalámicos productores de TRH, la secreción basal tónica de TSH disminuye y bastan cantidades muy pequeñas de hormonas tiroideas para inhibir su secreción. Si por el contrario, hay un aumento de la secreción de TRH, aumenta la cantidad necesaria de hormonas tiroideas para frenar la secreción de TSH.

Se han descrito otros neuropéptidos y hormonas adicionales que actúan sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, aunque desempeñan un papel menos relevante.

### **1.1.2.b. Autorregulación tiroidea**

En respuesta a variaciones importantes de las concentraciones de yodo circulante, el tiroides tiene la capacidad de regular la cantidad de yodo que capta así como la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, incluso en ausencia de TSH. El objetivo principal de esta autorregulación es controlar la secreción de hormonas tiroideas ante un cambio brusco en la disponibilidad de yodo. Cuando se produce un incremento brusco en las concentraciones circulantes de yodo, se reduce la respuesta a la TSH, disminuyendo tanto la síntesis de Tg como su yodación (efecto Wolff-Chaikoff)<sup>45</sup>. Este efecto generalmente es transitorio, ya que de forma simultánea se desarrolla un mecanismo que reduce el transporte activo de yodo al interior celular tras una sobrecarga de yodo<sup>46,47</sup>. De esta forma el yodo intratiroideo disminuye por debajo de las concentraciones inhibitorias y se alcanza de nuevo una situación de equilibrio en la que se secretan las mismas cantidades de hormonas tiroideas que antes del bloqueo. Por tanto, el tiroides se autorregula, evitando primero el hipertiroidismo provocado por un exceso de yodo y luego el hipotiroidismo que podría resultar de un bloqueo prolongado. Este mecanismo de regulación es inmaduro en los recién nacidos, especialmente en los prematuros, que además presentan una mayor avidez en la absorción de yodo transcutáneo<sup>48</sup>. Es por ello que la exposición a productos yodados puede provocarles una situación de exceso de yodo ante la que no serían capaces de responder adecuadamente, induciendo una situación de hipotiroidismo.

### **1.1.3. Maduración de la función tiroidea en el feto**

El desarrollo embriológico del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo tiene lugar principalmente durante el primer trimestre de la gestación, aunque no es funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda parte del embarazo. El aporte materno de hormona tiroidea es el que permite al embrión y al feto mantener niveles adecuados de hormonas tiroideas hasta que se completa la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo<sup>49</sup>. No obstante, el aporte materno de hormonas tiroideas no se interrumpe cuando la glándula fetal comienza a secretar hormonas tiroideas, sino que se mantiene hasta el final de la gestación. Además del aporte materno y del desarrollo del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal, la biodisponibilidad de hormonas tiroideas depende también del desarrollo de los transportadores específicos y las desyodasas<sup>50</sup>.

### **1.1.3.a. Desarrollo embriológico de la glándula tiroides**

El primer esbozo de la glándula tiroides se origina en el curso de la tercera semana de la etapa embrionaria, a partir del endodermo del suelo de la faringe primitiva<sup>51,52</sup>. Se desconocen qué señales son las que desencadenan que un determinado grupo de células multipotenciales del endodermo inicien su diferenciación hacia tejido tiroideo, aunque se sabe que es fundamental la expresión de cuatro factores de transcripción (NKX2.1, PAX8, FOXE1 Y HHEX)<sup>53-55</sup>. Inicialmente se trata de una invaginación hueca, denominada conducto tirogloso, que penetra en el mesodermo circundante y desciende hacia la región cervical. Dicho conducto se torna macizo y su parte distal se subdivide en dos lóbulos laterales, que son los verdaderos precursores de la glándula. Hacia el día 16 de gestación el primordio del tiroides es visible microscópicamente y hacia la séptima semana alcanza su forma normal bilobulada y su posición definitiva en el cuello<sup>52, 56</sup>. Simultáneamente al descenso, las células de los lóbulos tiroideos se agrupan formando nódulos, en cada uno de los cuales aparece una cavidad central. Desde la duodécima semana de gestación las cavidades comenzarán a llenarse de un contenido líquido, el coloide<sup>57</sup>. La parte proximal del conducto tirogloso se fragmenta y desaparece durante el segundo mes de gestación. Es frecuente que el sector distal del conducto tirogloso persista, originando el lóbulo piramidal.

La síntesis de Tg es el primer signo de función tiroidea fetal<sup>52</sup>. Es detectable hacia la octava semana, aunque la Tg madura no se detecta hasta después de la formación de los folículos y la aparición del coloide. La capacidad para concentrar yodo no aparece hasta las 10 – 12 semanas, comenzando posteriormente la producción de hormonas tiroideas en pequeñas cantidades, aunque no hay una síntesis eficiente de hormonas tiroideas hasta las semanas 18 – 20 de gestación<sup>58</sup>.

### **1.1.3.b. Desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides**

El crecimiento de la glándula tiroides y la maduración de su estructura folicular, así como la expresión del gen de la Tg parecen independientes de la TSH fetal, ya que la glándula se desarrolla histológicamente y acumula coloide en ausencia de hipófisis<sup>6</sup>. Sin embargo, la TSH es indispensable para la captación de yodo, su organificación, la hidrólisis de la Tg y la secreción de las hormonas tiroideas. Por ello, la secreción de las hormonas tiroideas, está estrechamente ligada a la maduración de la secreción de TSH por la hipófisis.

Aunque se puede demostrar la existencia de TRH en la eminencia media desde la octava semana de gestación, como hasta las semanas 18 – 22 no se desarrolla el sistema porta hipofisario, no es hasta entonces cuando comienza a madurar el eje hipotálamo-hipófiso-

tiroideo<sup>59</sup>. Previamente, cierta cantidad de TRH puede difundir desde el hipotálamo a través de los vasos sanguíneos que irrigan la hipófisis o a través del líquido cefalorraquídeo.

A partir de las 10 – 13 semanas de gestación se detectan en la hipófisis gránulos que contienen TSH, pero sus niveles en sangre fetal suelen ser indetectables hasta la mitad de la gestación. A partir de las 20 semanas se produce un aumento brusco del contenido de TSH tanto en la hipófisis como en la circulación fetal. El aumento de la secreción de TSH va acompañado de un aumento de la T4 circulante, cuyas concentraciones son muy bajas hasta la semana 24. A partir de entonces la T4 y la TSH van aumentando de forma progresiva hasta alcanzar en el tercer trimestre concentraciones propias de la edad adulta<sup>60</sup>. La concentración de T3 se mantiene muy baja durante la vida fetal, aumentando en el tercer trimestre, pero sin alcanzar las concentraciones de la circulación materna. Las concentraciones elevadas de TSH a pesar de la alta concentración de T4L, reflejan una inmadurez del sistema de retroalimentación negativo que regula la secreción de TRH y TSH. Sin embargo, dicho mecanismo se encuentra establecido en los recién nacidos a término y se ha demostrado la inhibición de la secreción de TSH mediante la inyección intraamniótica de LT4 durante el tercer trimestre de gestación, terapia empleada en el tratamiento del bocio fetal<sup>61</sup>. Se desconoce el momento exacto en el que se establece el control hipotálamo-hipofisario de la función tiroidea, pero los datos obtenidos en recién nacidos prematuros y por cordocentesis apuntan que la maduración de dicho eje no se inicia hasta al final del segundo trimestre y no acaba de estar plenamente desarrollado hasta después del nacimiento.

#### **1.1.3.c. Autorregulación tiroidea.**

Este mecanismo no se establece hasta el final de la gestación (probablemente semanas 36-40), por lo que los recién nacidos, especialmente los prematuros, son incapaces de responder ante un exceso de yodo. Es por ello que situaciones de aporte excesivo de yodo en el período neonatal pueden ocasionar un hipotiroidismo que, aunque transitorio, puede ser grave y persistir durante meses, y que tiene lugar en una etapa fundamental de desarrollo cerebral<sup>62</sup>.

#### **1.1.3.d. Regulación periférica de la función tiroidea**

Al igual que en el adulto, en el feto es necesaria la desyodación de T4 a T3, para lo cual es necesaria la actividad de las desyodasas. La desyodasa 1 hepática, que contribuye de forma cuantitativamente importante a las concentraciones circulantes de T3, aparece en una fase tardía del desarrollo, siendo la causa del discreto aumento que se observa en el tercer trimestre en las concentraciones de T3<sup>59</sup>. Sin embargo, la actividad de las desyodasas 2 y 3 es detectable en el cerebro de fetos humanos ya al final del primer trimestre.

El cerebro fetal está protegido por la transferencia placentaria de T4 materna hasta el nacimiento. El paso de la T4 materna al feto fue puesto de manifiesto en recién nacidos con hipotiroidismo congénito (HC) grave que presentaban una concentración de T4 en sangre extraída del cordón umbilical igual a dos tercios de los niveles de la T4 plasmática de la madre<sup>63</sup>. A su vez, se ha demostrado que la actividad de desyodasa 2 en el cerebro fetal se incrementa cuando las concentraciones de T4 disminuyen, sirviendo como mecanismo de protección del cerebro fetal. Esta acción es suficiente para que los fetos con HC puedan conseguir las concentraciones de T3 necesarias en el cerebro fetal a partir de concentraciones relativamente bajas de T4 y evitar un daño irreversible<sup>64</sup>.

### 1.1.4. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ejercen sus acciones a través de dos mecanismos principales: las acciones genómicas, resultado de la interacción de T3 con sus receptores nucleares para regular la transcripción de determinados genes, y las acciones no genómicas<sup>3,65</sup>. Además, recientemente se han descrito “hormonas tiroideas no clásicas”, como el ácido triyodoacético (TRIAC), el ácido tetrayodoacético, las tironaminas, la rT3 o la 3,5-diyodo-L-tironina (T2), que inicialmente se consideraron productos inactivos de la degradación de las hormonas tiroideas clásicas y actualmente se ha demostrado que pueden ejercer efectos biológicamente relevantes<sup>65</sup>.

La T3 actúa fijándose a un receptor específico, nuclear y ligado al ADN, que es un factor de transcripción dependiente de ligando<sup>66</sup>. Existen dos genes que codifican los receptores nucleares de hormona tiroidea (TR). El TR $\alpha$ , localizado en el cromosoma 17, y el TR $\beta$ , en el cromosoma 3. Cada gen puede originar al menos dos productos diferentes, dando lugar a las diferentes isoformas del TR. La expresión de estos receptores varía según los tejidos y la etapa del desarrollo, lo que sugiere que los TR presentan diferentes funciones en los tejidos. Así, por ejemplo, el TR $\beta$ , especialmente el TR $\beta$ 2, tiene una función significativa en el hipotálamo y la hipófisis, donde se produce la regulación de la función tiroidea<sup>67</sup>. Mutaciones puntuales en el dominio de unión a ligando del gen TR $\beta$  se han asociado con el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas<sup>68,69</sup>.

Las acciones no genómicas están en relación a las respuestas rápidas de algunos tejidos, antes de que pueda haber tenido lugar la transcripción. Estas acciones se desarrollan a nivel de la membrana celular, el citoplasma y en determinadas organelas intracelulares. Implican la activación de canales iónicos, fosforilación oxidativa y transcripción de genes mitocondriales, así como la formación de segundos mensajeros y la activación de cascadas intracelulares como las de

la fosfolipasa C, inositoltrifosfato, diacilglicerol, proteínquinasa C y calcio intracelular o la de la adenilciclasa, la proteínquinasa A y el CREB (elemento de respuesta al AMP<sub>c</sub>).

### **1.1.5. Funciones de las hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas ejercen sus efectos en prácticamente todos los órganos y tejidos, con un papel morfogénico fundamental durante el desarrollo fetal, actuando sobre el crecimiento y el desarrollo normal del SNC, y regulando durante toda la vida numerosos procesos metabólicos, como el consumo de oxígeno, la termogénesis, el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono o el metabolismo mineral<sup>70-74</sup>. Por su relevancia, en el siguiente apartado nos centraremos en los efectos de las hormonas tiroideas sobre el SNC.

## **1.2. Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral**

### **1.2.1. Efectos de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral.**

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para la maduración del SNC durante el desarrollo fetal y postnatal, participando en tres procesos biológicos principales: la neurogénesis, la migración neuronal y la mielinización<sup>5,75,76</sup>. La deficiencia de hormonas tiroideas origina una serie de defectos estructurales en el SNC, entre los que destaca el aumento de la densidad celular de la corteza cerebral debido a una disminución del neuropilo, una disminución del número de células en las regiones que aumentan su celularidad tras el nacimiento (bulbo olfatorio, capas granulares del giro dentado y cerebelo), disminución de interneuronas en la corteza cerebral y alteración estructural de algunos tipos de neuronas, como las células de Purkinje<sup>5, 76</sup>. El daño se realiza principalmente por una alteración en la regulación de la expresión génica. Se han identificado diferentes genes implicados en el desarrollo cerebral que están regulados por las hormonas tiroideas y, característicamente, muchos de estos genes son sensibles a dichas hormonas sólo durante ventanas específicas del desarrollo<sup>49,77-79</sup>. Es por ello que la deficiencia hormonal, aún de corta duración, puede dar lugar a alteraciones irreversibles, y su intensidad y consecuencias dependerán del estadio concreto del desarrollo en el que tiene lugar la falta de hormona (Figura 2).

Debido a que durante la primera parte de la gestación la única fuente de hormonas tiroideas es la T4 de origen materno, las situaciones de hipotiroidismo o hipotiroxinemia en la madre durante la primera mitad del embarazo provocan un daño irreversible del SNC. Sin embargo, los recién nacidos con HC cuyas madres tengan una función tiroidea normal, se encuentran protegidos por la T4 de origen materno y el daño en el SNC es menor e incluso alcanzan un

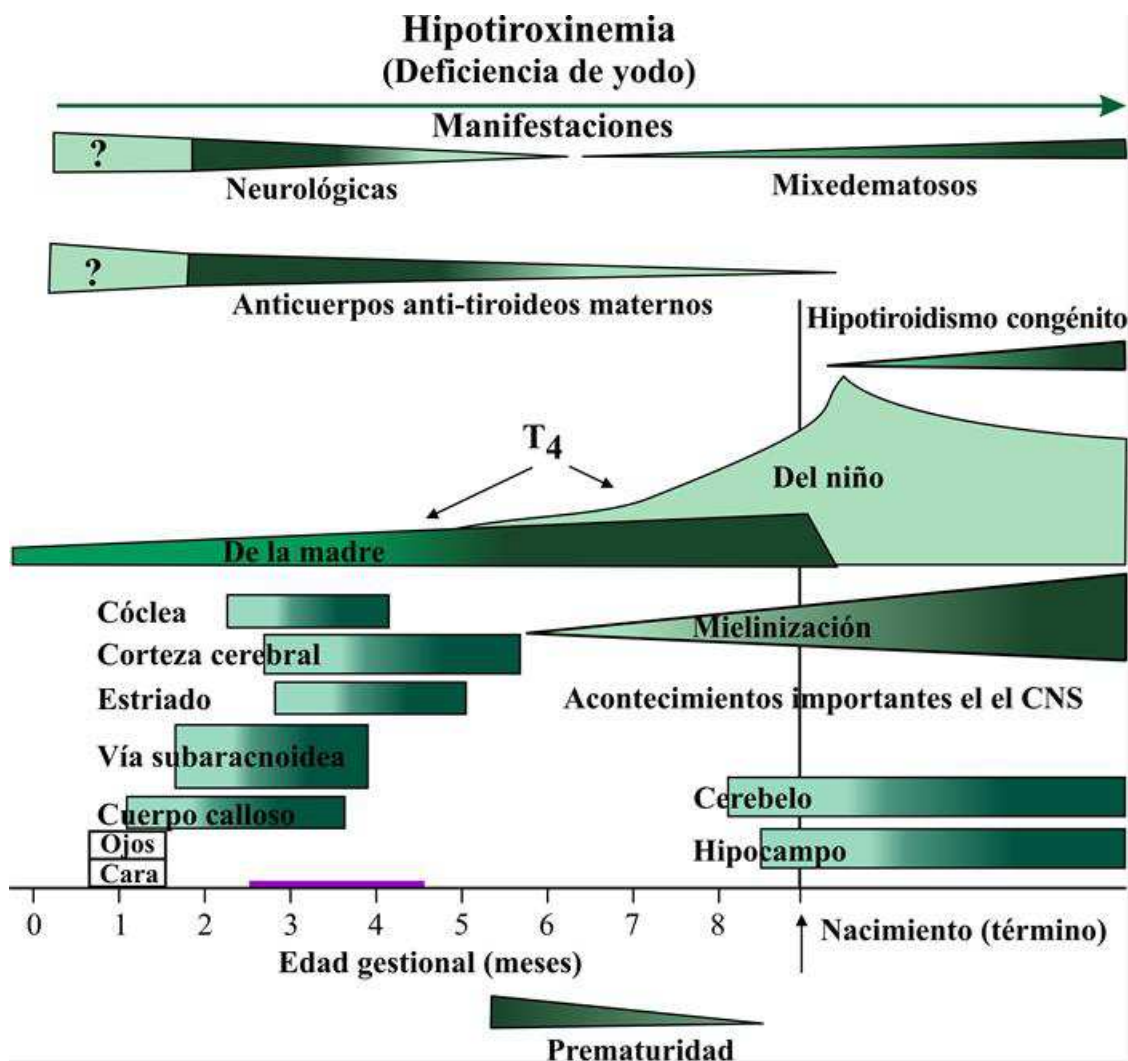


Figura 2. Relación entre el desarrollo del SNC en humanos y el efecto de los diferentes insultos que provocan hipotiroxinemia, según el momento crítico en que la deficiencia de hormona tiroidea. Tomado de Morreale et al, J Clin Endocrinol Metab 2000<sup>4</sup>.

desarrollo neurológico normal si se inicia el tratamiento sustitutivo de forma precoz tras el nacimiento<sup>80,81</sup>.

## 1.2.2. Aporte de hormonas tiroideas al cerebro fetal

### 1.2.2.a. Aporte de hormonas tiroideas de origen materno

Aunque el comienzo de la función tiroidea fetal ocurre aproximadamente en las semanas 18 - 20 de gestación, ya durante el primer trimestre se detectan niveles de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> en los tejidos del embrión, incluyendo el cerebro<sup>82,83</sup>. Durante esta etapa la única fuente de hormonas tiroideas es la madre y las concentraciones de hormonas tiroideas están en relación directa con las concentraciones en sangre materna<sup>81,84</sup>. Durante la etapa embrionaria y fetal la T<sub>4</sub> materna cruza la placenta y es capaz de alcanzar el cerebro, donde se produce T<sub>3</sub> de forma local gracias a la desyodasa tipo 2. Así, hacia la mitad de la gestación, los niveles de T<sub>3</sub> en el cerebro fetal están

más elevados de lo que cabría esperar por las bajas concentraciones de T3 circulantes<sup>81</sup>. En cambio, la T3 de origen materno, aunque es capaz de atravesar la placenta y llegar a otros tejidos, no se detecta en el tejido cerebral, posiblemente por falta de transportadores específicos en la barrera hematoencefálica. Son por tanto fundamentales unas concentraciones normales de T4 en la madre para proteger el cerebro del feto con HC hasta el momento del nacimiento. Unas concentraciones normales de T3, no son suficientes para proteger al cerebro fetal si la madre es hipotiroxinémica<sup>85-88</sup>.

Los niveles de T4L en los tejidos fetales dependen de la proporción de T4 materna que logra atravesar la placenta así como de las proteínas ligadoras de T4. Debido a que la capacidad para ligar T4 en el feto está determinada ontogénicamente y es independiente de la función tiroidea, es necesario que la placenta actúe como barrera impidiendo la transferencia de toda la T4 circulante materna para evitar una exposición de los tejidos fetales a concentraciones inapropiadamente elevadas y posiblemente tóxicas de hormona. El enzima encargado de esta función es la desyodasa 3, cuya expresión es muy elevada en la placenta y en los tejidos fetales y disminuye después del nacimiento. Esta desyodasa es la encargada de frenar la acción de la T3 en determinadas regiones durante periodos críticos y ante situaciones de aporte excesivo de T4<sup>81</sup>.

Por tanto, si la madre es hipotiroidea, las concentraciones de T4 y T3 en los tejidos embrionarios serán indetectables durante las primeras semanas del desarrollo. Cuando es el feto el que presenta HC, en la primera parte del embarazo no tendrá repercusiones y en la segunda mitad la aportación materna de hormonas tiroideas es suficiente para compensar dicho hipotiroidismo, de forma que aunque el aporte materno de hormonas tiroideas no equivalga a la producción fetal, es crucial para proteger el cerebro fetal, manteniendo unas concentraciones de T3 normales en el SNC<sup>85</sup>.

#### **1.2.2.b. Papel de las desyodasas y los transportadores.**

Existen diferentes mecanismos moleculares dirigidos a controlar la acción de las hormonas tiroideas durante el desarrollo cerebral, fundamentalmente la expresión de desyodasas y transportadores específicos<sup>89</sup>. En el segundo trimestre de gestación se produce un aumento selectivo de la concentración de T3 en la corteza cerebral, en relación a la expresión de la desyodasa tipo 2, que convierte la T4 en T3. La mayor expresión de la desyodasa tipo 2 ocurre en unas células gliales, los tanicitos, que captan la T4 de los capilares o del LCR y a partir de ella originan T3, por la acción de la citada desyodasa. La T3 sería liberada al LCR, alcanzando otras regiones cerebrales, como el núcleo paraventricular (donde intervendría en la regulación de la producción de TRH) y en la hipófisis (donde participaría en la regulación de la secreción de

TSH). La desyodasa tipo 2 también se expresa en astrocitos, que captan la T4 de la sangre, la convierten en T3 y la liberan al espacio extracelular, donde es captada por las neuronas. En otras áreas del SNC como el cerebelo, los ganglios basales, la médula espinal o el hipocampo predomina la desyodasa tipo 3, responsable de concentraciones bajas de T3 en estas áreas hasta la mitad de la gestación<sup>33</sup>.

De esta forma la desyodasa tipo 2 ejerce un papel protector sobre la corteza cerebral, en situaciones de déficit de hormonas tiroideas, en las que se ha objetivado un aumento de dicha enzima como mecanismo compensador para intentar mantener unos niveles suficientes de T3<sup>90</sup>. La desyodasa tipo 3 ejerce un papel protector en otras áreas del SNC, protegiéndolas de un cantidad excesiva de T3 hasta que ésta sea necesaria para la diferenciación.

Para atravesar la barrera hematoencefálica las hormonas tiroideas precisan atravesar unos transportadores específicos, entre ellos el MCT8<sup>30,91</sup>. La T4 pasaría a los astrocitos a través de MCT8 y sería desyodada a T3 por acción de la desyodasa 2<sup>92</sup>. La T3 formada pasaría a las neuronas a través de MCT8 u otros transportadores. El MCT8 es un transportador de hormonas tiroideas saturable, por lo que los cambios en su expresión pueden regular el paso de hormona tiroidea al interior de las células que lo expresan. Las mutaciones del transportador MCT8 provocan una alteración en el paso de hormonas tiroideas, asociándose a un defecto tiroideo leve pero un daño neurológico grave<sup>30</sup>.

Se ha descrito una segunda familia de proteínas implicadas en el transporte de hormonas tiroideas en el SNC, los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), a los que también se ha atribuido un papel importante en el paso de las hormonas tiroideas a través de la barrera hematoencefálica<sup>93</sup>.

### **1.2.2.c. Receptores de hormonas tiroideas en el cerebro**

El receptor de T3 está presente en la corteza cerebral del feto humano de 10 semanas y su concentración aumenta progresivamente hasta la semana 18<sup>94-96</sup>. En esta etapa, aunque la concentración de T3 circulante en el feto es baja, gracias a la síntesis de forma local a partir de la T4, llega suficiente T3 como para saturar los receptores de T3 cerebrales. Por tanto, se cree que las hormonas tiroideas ejercen acciones en la corteza cerebral ya durante el primer trimestre de la gestación, antes de que la síntesis fetal de hormonas tiroideas esté establecida, y de ahí la importancia de la T4 de procedencia materna.

### **1.2.3. Efectos patogénicos de la deficiencia de hormonas tiroideas en el cerebro en desarrollo**

Clásicamente se han descrito diferentes alteraciones tiroideas que pueden provocar defectos de diferente gravedad en el SNC: la deficiencia de yodo, la hipotiroxinemia materna durante la gestación y el HC<sup>97</sup>.

#### **1.2.3.a. Hipotiroidismo e hipotiroxinemia materna**

Ambas situaciones durante la primera parte de la gestación provocan un daño irreversible en el SNC, debido a que como ya hemos dicho hasta el inicio de la función tiroidea fetal, el único origen de las hormonas tiroideas del feto es materno<sup>81,83,88,98-100</sup>.

#### **1.2.3.b. Hipotiroidismo congénito**

La mayoría de los recién nacidos con HC tienen madres con función tiroidea normal, capaces de proveer al feto de la cantidad necesaria de T4 para evitar la deficiencia cerebral de T3. Por tanto, en la mayoría de los casos el cerebro fetal no ha sufrido lesiones graves antes del nacimiento y puede lograrse su desarrollo normal siempre y cuando se instaure el tratamiento sustitutivo de forma precoz<sup>101-103</sup>. Por ello es fundamental la identificación precoz de estos niños y la instauración de tratamiento en el menor plazo posible, así como mantener unos niveles óptimos de hormonas tiroideas durante los primeros años del desarrollo. En los casos en los que la madre presente una situación de hipotiroidismo o hipotiroxinemia, el feto no tendrá el aporte compensador de las hormonas maternas, produciendo ya una situación de hipotiroidismo grave intraútero con mayor daño del SNC, que dificultará el desarrollo neurológico normal a pesar de la instauración del tratamiento sustitutivo precoz postnatalmente<sup>81,104</sup>.

#### **1.2.3.c. Deficiencia de yodo. Cretinismo neurológico y mixedematoso.**

Las dos formas de cretinismo reflejan el diferente momento del desarrollo fetal en el que se produce la deficiencia de la hormona tiroidea que llega al cerebro del feto<sup>105</sup>. En el cretinismo neurológico la deficiencia ocurre en la primera mitad del embarazo, por una deficiencia grave de yodo en la madre gestante, con disminución de la T4 que llega al feto, en una etapa en la que la función tiroidea fetal aún no está desarrollada. El cretinismo mixedematoso es el resultado del fallo de la función tiroidea del feto y del recién nacido, aunque el aporte materno de T4 haya sido suficiente para proteger al feto en las etapas iniciales del desarrollo del SNC. También existen formas mixtas.

### 1.2.3.d. Hipotiroxinemia transitoria del recién nacido

Durante las primeras semanas de vida los recién nacidos pretérmino presentan niveles inferiores de hormonas tiroideas que los recién nacidos a término<sup>106</sup>. Dicha hipotiroxinemia se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad neonatal, así como con un mayor riesgo de disfunción neurológica<sup>107-110</sup>. No obstante, debido a la dificultad que entraña la realización de estudios en la población de recién nacidos prematuros, aún no está claro el papel que juegan otros factores (infecciones, inestabilidad hemodinámica, etc). Actualmente los suplementos con hormonas tiroideas en estos paciente son objeto de debate<sup>108,111, 112</sup>.

## 1.3. Hipotiroidismo congénito

El HC se define como la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular presente al nacimiento, ya sea por una producción deficiente o por resistencia a su acción en los tejidos diana<sup>113,114</sup>. Debido a que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo del SNC, es fundamental el diagnóstico precoz del HC así como el inicio de la terapia sustitutiva lo antes posible para evitar el daño cerebral asociado al mismo<sup>115</sup>. Desde la introducción del primer programa de detección precoz en 1974, el cribado del HC representa uno de los avances más importantes en la medicina preventiva, convirtiéndose en una de las causas más frecuentes de retraso mental prevenible<sup>116</sup>.

### 1.3.1. Clasificación

El HC engloba un conjunto de situaciones diferentes que dan lugar a una actividad deficiente de las hormonas tiroideas<sup>113,114</sup>. Existen varias clasificaciones: según la localización del defecto, según la herencia (esporádico o hereditario) o según su evolución (permanente o transitorio).

Según la localización del defecto, el HC se clasifica en:

- *Primario*. El defecto se encuentra a nivel de la glándula tiroidea. Puede tratarse de una alteración en el desarrollo embriológico de la glándula (disgenesia) o de una alteración de la síntesis de hormonas tiroideas (dishormonogénesis)<sup>117</sup>.
- *Central*. Se denomina HC secundario cuando es el resultado de la deficiencia de TSH sin deficiencia de TRH<sup>117</sup>. Puede presentarse como un defecto único (mutación en el gen que codifica la subunidad  $\beta$  de la TSH) o, más frecuente, presentarse en el contexto de un hipopituitarismo múltiple. Se denomina terciario cuando es el resultado de la deficiencia de la acción de la TRH.

- *Periférico*. El defecto se encuentra en el transporte, metabolismo o la acción de las hormonas tiroideas.

Según la evolución del HC se distinguen dos formas:

- *Permanente*. Persistencia de la deficiencia de hormonas tiroideas, precisando tratamiento sustitutivo durante toda la vida.
- *Transitorio*. Deficiencia temporal de hormonas tiroideas, que está presente en el momento del nacimiento pero desaparece en los primeros meses o años de vida.

Finalmente en ocasiones el HC no ocurre como una entidad aislada sino que se asocia a daños en otros órganos, clasificándose entonces como un hipotiroidismo sindrómico.

### 1.3.2. Etiología

El HC tiene un origen multifactorial, en el que participan factores genéticos y ambientales, en la mayoría de los casos no se llega a realizar un diagnóstico etiológico exacto<sup>118</sup>. Los avances en el conocimiento de la fisiología tiroidea y la biología molecular, han permitido describir un número creciente de defectos genéticos causantes de HC en los últimos años y el análisis molecular tiene un papel cada vez más relevante, permitiendo proporcionar en determinados casos consejo genético y establecer un pronóstico<sup>119</sup>.

#### 1.3.2.a. Hipotiroidismo congénito primario

Es el tipo más frecuente de HC, responsable del 95% de los casos<sup>120</sup>. Incluye las disgenesias, las dishormonogénesis y las mutaciones que afectan a la unión de la TSH a su receptor o en la transducción de la señal<sup>121</sup>. En las áreas suficientes en yodo el 80-85% de los HC primarios se deben a disgenesias tiroideas y el 15-20% se deben a dishormonogénesis<sup>114,117,121</sup>.

##### i. Disgenesias tiroideas

Se trata de alteraciones en el desarrollo embriológico de la glándula tiroidea<sup>56</sup>. Se distinguen cuatro formas principales: ectopia, agenesia (o atireosis), hemiagenesia e hipoplasia.

La ectopia tiroidea es la forma más frecuente de disgenesia tiroidea (dos tercios del total)<sup>121,122</sup>. Se trata de una alteración de la migración normal del esbozo tiroideo desde la base de la lengua a su posición final en la cara anterior del cartílago tiroideo, permaneciendo vestigios del tiroides en cualquier punto de dicho trayecto o incluso fuera de él. La ectopia más frecuente es la localizada en posición sublingual, aunque también se han descrito vestigios tiroideos en otros lugares, como el mediastino e incluso intratraqueales<sup>123</sup>.

La agenesia es la ausencia completa de glándula tiroidea y la hipoplasia es la presencia de un resto tiroideo de menor tamaño y localización normal. La hemigenesia es la ausencia de uno de los lóbulos tiroideos, no siempre cursa con hipotiroidismo<sup>124,125</sup>.

La etiología de las disgenesias tiroideas no está totalmente elucidada. La mayoría de los casos son de origen esporádico, pero en un 2% de los casos se ha descrito un origen familiar<sup>126</sup>. Este hecho, junto con la mayor incidencia de malformaciones extratiroideas asociadas en estos pacientes, apoya de forma firme la existencia de factores genéticos implicados en su etiología. Se han descrito diferentes genes implicados como *PAX8*, *TTF-2/FOXE-1*, *NKX2.1/TTF-1* ó *NKX2.5*<sup>127-131</sup>. Todos ellos son factores de transcripción que se expresan en otros tejidos, por lo que cabe esperar que también sean responsables de otras malformaciones o síndromes asociados al HC<sup>122</sup>.

ii. Dishormonogénesis

Se han descrito defectos hereditarios prácticamente en todos los pasos de la síntesis de las hormonas tiroideas y su secreción (Figura 3). Su expresividad clínica es variable y pueden producir un hipotiroidismo ya presente al nacimiento o manifestarse en etapas posteriores de la vida. La herencia es autosómica recesiva en la mayoría de las ocasiones<sup>119,132</sup>.

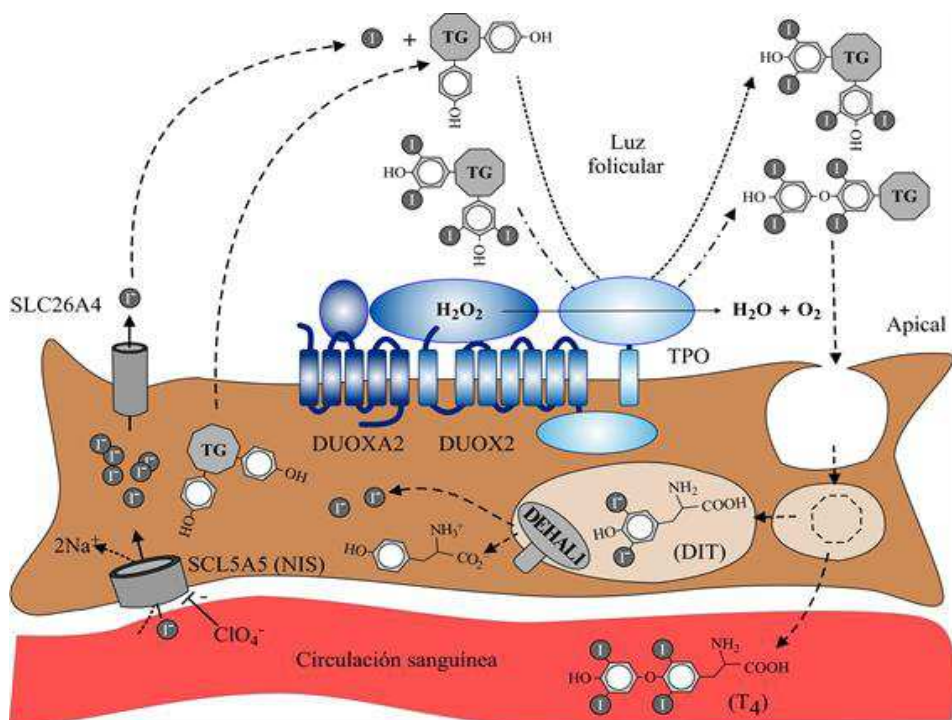


Figura 3. Esquema de los pasos principales de la síntesis de las hormonas tiroideas y que pueden verse alterados en las dishormonogénesis. Tomado de Grasberger *et al*<sup>133</sup>

### Defectos en la captación y transporte del yodo

La captación del yodo es fundamental para la síntesis de hormonas tiroideas. El NIS, el encargado de introducir el yodo contragradiente en los tirocitos, está codificado por el gen *SLC5A5*<sup>133</sup>. Se han descrito diferentes mutaciones del gen, con una amplia variedad fenotípica, incluyendo desde el eutiroidismo al hipotiroidismo grave, con una edad de presentación variable y de herencia autosómica recesiva<sup>134</sup>. La heterogeneidad clínica encontrada en pacientes con el mismo tipo de mutación se ha relacionado con la existencia de otros factores implicados en el transporte del yodo<sup>135</sup>. La sospecha diagnóstica debe establecerse ante un hipotiroidismo con un tiroides de localización normal en la ecografía, mínima o ausencia de captación en la gammagrafía y un ratio de yodo saliva:sangre disminuido.

### Defectos en la organificación del yodo

El proceso de organificación del yodo consiste en la unión covalente del yodo oxidado a los residuos de tirosina de la Tg<sup>113</sup>. Depende de la actividad peroxidasa, la generación de peróxido de hidrógeno, la disponibilidad de yodo en la luz folicular y la Tg. Los defectos de la organificación del yodo se caracterizan por una incapacidad para oxidar el yodo intracelular y unirlo a la Tg, por lo que los pacientes con este tipo de dishormonogénesis presentan una captación elevada de I<sup>123</sup>, I<sup>131</sup> o Tc<sup>99</sup> con unos niveles bajos o ausentes del isótopo tras la administración de perclorato potásico (prueba de descarga con perclorato positiva), ya que al no estar organificado se elimina prácticamente todo.

- *Defecto de la peroxidasa tiroidea (TPO)*. Es la dishormonogénesis más frecuente (incidencia 1:66.000 recién nacidos), debe sospecharse en todo recién nacido con HC con un defecto total de la organificación<sup>132,136</sup>. Se han descrito más de 60 mutaciones diferentes en el gen que la codifica<sup>22,132,137,138</sup>. La herencia es autosómica recesiva, aunque en un 20% de los casos se ha descrito un defecto monoalélico. Es probable que estos casos presenten otra mutación no identificada en regiones no examinadas como pueden ser intrones o regiones reguladoras. Estos pacientes pueden presentar una anulación total o parcial de la capacidad de organificación, dependiendo del tipo de mutación<sup>22,139</sup>.
- *Defecto del sistema generador de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)*. Las mutaciones de *DUOX2*, la principal oxidasa tiroidea, pueden ocasionar un HC permanente y grave cuando afectan a los dos alelos. Cuando la mutación está presente sólo en un alelo el hipotiroidismo que provoca es de menor intensidad y transitorio, debido a las mayores necesidades de hormona tiroidea en el período neonatal<sup>20,140</sup>. En los últimos años se han

descrito además casos de pacientes con mutaciones bialélicas con hipotiroidismo transitorio<sup>141</sup>, convirtiéndose las mutaciones de *DUOX2* en el primer ejemplo de HC transitorio de base genética<sup>20</sup>.

*DUOXA2* es un factor de maduración específico que es necesario para el funcionamiento adecuado de *DUOX2*. Recientemente se han identificado las primeras mutaciones en el gen que lo codifica, que provocan un HC leve con bocio en situaciones de homocigosis<sup>142,143</sup>. Además, se han descrito casos de HC transitorio asociados a mutaciones en heterocigosis, de forma similar a lo que ocurre con las mutaciones de *DUOX2*<sup>143</sup>. Hasta el momento no se han descrito mutaciones en *DUOX1* como causa de HC.

- *Defecto del transporte apical de yodo (pendrina)*. Las mutaciones bialélicas inactivantes de la pendrina ocasionan el síndrome de Pendred, una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la combinación de sordera neurosensorial y bocio<sup>144</sup>. Su incidencia se estima en 7,5 – 10 casos por cada 100000 recién nacidos<sup>145</sup>. Se han descrito aproximadamente 150 mutaciones diferentes. Estos pacientes presentan un defecto auditivo provocado por una hipoplasia de la región apical de la cóclea (malformación de Mondini) y bocio multinodular. Clínicamente suelen estar eutiroideos, aunque en ocasiones desarrollan un hipotiroidismo leve<sup>145</sup>.

#### *Defectos de la síntesis de tiroglobulina (Tg).*

Se han descrito más de 50 mutaciones que afectan al gen de la Tg, de herencia autosómica recesiva<sup>25, 146, 147</sup>. Debemos sospecharlos ante una determinación de la Tg plasmática indetectable en presencia de tejido tiroideo normal en gammagrafía o en ecografía tiroidea. No obstante, los niveles séricos elevados de Tg no excluyen alteraciones de su molécula, ya que las mutaciones puntuales del gen de Tg o variantes del ARNm en los procesos translacionales pueden inducir la producción de proteínas anómalas inactivas, pero que conservan inmunorreactividad.

#### *Defectos de la desyodación: defecto de la deshalogenasa (DEHAL 1).*

Se trata de un defecto del enzima encargado de desyodar MIT y DIT, que se eliminarán por la orina sin reutilizar su yodo<sup>28,148,149</sup>. Estos pacientes pueden pasar desapercibidos en los programas de cribado neonatal, ya que en el periodo neonatal no suelen presentar expresión clínica ni bioquímica de la enfermedad<sup>149,150</sup>. Aunque clásicamente se ha descrito una herencia autosómica recesiva, en algunos casos se ha descrito una herencia dominante, con sujetos heterocigotos que muestran bocio o incluso hipotiroidismo. Esta variabilidad en la expresión clínica se ha relacionado con factores ambientales, como el yodo de la dieta (si los afectados viven

en zonas con adecuada ingesta de yodo este defecto puede pasar desapercibido), y genéticos (gravedad de la mutación)<sup>29</sup>. Estos pacientes presentan un aumento de la captación en la gammagrafía, tras la cual aparecen MIT y DIT marcadas con el radioisótopo en sangre. La prueba de descarga de perclorato es negativa.

### iii. Resistencia a la acción de la TSH

Se han descrito mutaciones en el gen del RTSH o a nivel de la señalización post-receptor, en el sistema adenilciclase<sup>151,152</sup>.

Las mutaciones que afectan al RTSH pueden ser activadoras, provocando hipertiroidismo, o inactivadoras, dentro de las cuales deben distinguirse las que provocan una anulación total de la función del receptor de las que producen una disminución de su actividad<sup>152</sup>. Es por ello que los defectos del RTSH tienen un espectro fenotípico amplio, originando desde una resistencia asintomática a la TSH hasta un HC grave con una hipoplasia e incluso atireosis<sup>153</sup>. Los casos más graves siguen un patrón de herencia recesivo, mientras que las formas leves suelen tratarse de defectos monoalélicos que se heredan de forma dominante.

Cuando el defecto ocurre a nivel post-receptor, habitualmente se trata de mutaciones inactivadoras del gen de la subunidad alfa de la proteína G. El fenotipo muestra un espectro amplio de desórdenes asociados debido a la ubicua expresión de dicha subunidad<sup>152,154</sup>.

### **1.3.2.b. HC central**

El HC central se debe a un déficit de hormonas tiroideas por una falta de estímulo desde el hipotálamo o la hipófisis, que resulta en una alteración en la producción de la TSH. En la mayoría de los casos el HC central va asociado a déficit de otras hormonas hipofisarias<sup>155</sup>. Las causas más frecuentes de HC central aislado son el defecto de la cadena  $\beta$  de la TSH o a nivel del receptor de TRH<sup>156</sup>.

#### i. Deficiencia aislada de TSH (mutación del gen de la subunidad $\beta$ ).

De herencia autosómica recesiva, los pacientes presentan un HC de gravedad variable, incluso presentando la misma mutación<sup>157-160</sup>.

#### ii. Resistencia a la TRH.

Las mutaciones en el receptor de la TRH originan un hipotiroidismo central aislado de herencia autosómica recesiva. El fenotipo es más leve que el de los casos con mutaciones de la subunidad  $\beta$  de la TSH<sup>161,162</sup>.

### iii. Deficiencia de TRH.

Se han descrito casos aislados de deficiencia de TRH en adultos, no obstante no se han descrito mutaciones en el gen de la TRH en humanos<sup>163</sup>.

### iv. Hipotiroidismo central en contexto de hipopituitarismo múltiple.

Puede tratarse de un hipopituitarismo esporádico por alteraciones en el SNC (infecciones, traumatismos, tumores, radiación) o hereditario debido a la alteración de factores de transcripción implicados en el desarrollo o la función de la hipófisis (*POU1F*, *PROPI*, *HEX1*, *LHX3*, *LHX4*, *IGSF1*)<sup>164-169</sup>.

## 1.3.2.c. HC periférico

### i. Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas

Descrita por Refetoff en 1967, debe sospecharse ante pacientes con bocio y niveles de T4L y T3L circulantes elevados sin supresión de la TSH y ausencia de los síntomas típicos provocados por el exceso de hormonas tiroideas<sup>170,171</sup>. En la mayoría de los casos se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor  $\beta$  de las hormonas tiroideas, no obstante en algunos de los casos no se ha encontrado el defecto<sup>172</sup>. Estos pacientes no son detectados por los programas de cribado neonatal.

### ii. Alteraciones en el transporte de las hormonas tiroideas (MCT 8)

La mutación del gen *SLC16A2*, que codifica el MCT8, origina un cuadro neurológico grave, ligado al cromosoma X, que se manifiesta en varones y que previamente había sido descrito como el síndrome de Allan-Herndon-Dudley<sup>173</sup>. Estos pacientes no tienen síntomas de HC clásico, pero presentan un cuadro neurológico que se manifiesta en las primeras semanas de vida por hipotonía y dificultades para la alimentación. Posteriormente se objetiva un retraso del desarrollo cognitivo y el lenguaje, con hipotonía de los músculos axiales y progresivamente espasticidad y tetraplejia, así como movimientos involuntarios, hiperreflexia, hipercinesia paroxística y nistagmo rotatorio. La patogenia del síndrome neurológico es desconocida.

Estos pacientes presentan un perfil tiroideo característico, con elevación de T3, niveles bajos de rT3, niveles bajos o normales de T4 y concentraciones séricas de TSH normales o discretamente elevadas. Estos pacientes tampoco suelen ser detectados por los programas de detección precoz. El tratamiento es sintomático y se está empleando TRIAC de forma experimental<sup>30</sup>.

### iii. Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas

Las desyodasas son selenoproteínas, por lo que precisan la incorporación de selenocisteínas en su centro activo y para ello es necesaria la proteína SECISBP2 ó SBP2<sup>174</sup>. Las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta provocan un fenotipo similar al de los ratones *knock-out* para las desyodasas 1 y 2. La causa es una disminución de la actividad de las desyodasas inducida por un defecto en la incorporación de selenio secundario<sup>175</sup>. El perfil hormonal tiroideo se caracteriza por niveles séricos aumentados de T4, niveles bajos de T3, con niveles normales o altos de rT3 y elevación discreta de la TSH. Debido a la existencia de otras selenoproteínas en otros tejidos, estos pacientes pueden asociar otros síntomas<sup>176</sup>. Los casos descritos hasta ahora asocian retraso del crecimiento y de la maduración ósea con valores de IGF-1 normales<sup>176,177</sup>. No existe tratamiento específico y la suplementación con selenio no logra aumentar la síntesis de selenoproteínas ni normalizar la función tiroidea<sup>176-178</sup>. Se han descrito casos aislados en los que el tratamiento con LT3 normaliza el perfil hormonal tiroideo y mejora la velocidad de crecimiento. No obstante, debido a la distribución de las selenoproteínas en el resto del organismo, no es esperable que el tratamiento con hormona tiroidea resuelva todo el cuadro clínico.

#### **1.3.2.d. HC transitorio**

Existe controversia en cuanto a la definición de HC transitorio<sup>179</sup>. En general se considera HC transitorio cuando tras la reevaluación que se realiza a los 2-3 años no se precisa continuar el tratamiento con LT4. Existen múltiples factores implicados en su etiología, en relación a factores maternos o neonatales<sup>180,181</sup>. Sin embargo, los factores descritos no explican por qué algunos recién nacidos desarrollan HC transitorio mientras que otros en condiciones muy similares no lo desarrollan. En los últimos años se han descrito defectos genéticos que pueden justificar estas diferencias.

##### i. HC transitorio primario

La mayoría de los HC transitorios son primarios. Solamente un tercio de los pacientes con HC eutópico presentan un hipotiroidismo permanente, casi otro tercio presentan una hipertirotropinemia leve persistente y el resto presentan formas transitorias<sup>182</sup>

Las principales causas son:

- *Deficiencia de yodo*. Es la causa más frecuente, especialmente en recién nacidos pretérmino, que además de presentar inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, presentan una capacidad disminuida de retener yodo<sup>48,183</sup>.

- *Exceso de yodo.* La administración de productos yodados a la madre durante la gestación o el parto o al recién nacido durante el período neonatal puede afectar a la función tiroidea del neonato, debido a la mayor avidéz de los recién nacidos por el yodo y al efecto “Wolff-Chaikoff”<sup>45</sup>. La gammagrafía tiroidea muestra ausencia de captación del isótopo, pero en la ecografía se objetiva un tiroides de localización y morfología normales.
- *Exposición fetal a fármacos antitiroideos.* El propiltiouracilo, el metimazol y el carbimazol, empleados en el tratamiento del hipertiroidismo materno, atraviesan la placenta, pudiendo bloquear la función tiroidea fetal<sup>184</sup>.
- *Alteraciones inmunitarias.* Hipotiroidismo por paso de anticuerpos maternos durante la gestación, inmunoglobulinas G capaces de atravesar la barrera placentaria. En concreto, han sido los anticuerpos frente al receptor de TSH de tipo bloqueante (TRAb) los que se han asociado a una mayor incidencia de HC transitorio (1/180.000 recién nacidos)<sup>185,186</sup>. Estos pacientes generalmente son detectados por el programa de detección precoz. El tiroides no se visualiza en la gammagrafía, pero sí se demuestra tejido tiroideo eutópico en la ecografía cervical. La vida media de dichos anticuerpos es de cuatro semanas, por lo que habitualmente estos pacientes precisan terapia sustitutiva solamente durante los primeros meses de vida.
- *Mutaciones de los genes DUOX2 y DUOXA2 y los defectos monoalélicos de la TPO.* Como ya hemos visto son una causa de HC transitorio<sup>20,140</sup>.

#### ii. HC transitorio de origen central

- *Asociado a la prematuridad.* Los recién nacidos pretérmino presentan una inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, no siendo capaces de elevar las cifras de TSH de forma suficiente ante un descenso de la T4 (hipotiroxinemia de la prematuridad)<sup>187</sup>.
- *Hijos de madres con enfermedad de Graves.* La transferencia materno-fetal elevada de T4L puede inhibir la maduración adecuada del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo<sup>188,189</sup>. De la misma forma, los anticuerpos maternos, al sobreestimular el tiroides fetal, pueden provocar una elevación de la T4L fetal e inhibir la maduración del eje. Otra posibilidad es que los anticuerpos maternos inhiban directamente el desarrollo de las células tirotropas. Aunque clásicamente se consideraba que este tipo de HC era transitorio se han descrito casos permanentes, probablemente por una desintegración tiroidea debido a una secreción insuficiente de TSH en la vida fetal<sup>190</sup>.

### iii. HC transitorio de origen periférico

Dentro de este grupo encontramos el hipotiroidismo consuntivo, en recién nacidos con hemangiomas hepáticos. Estos pacientes presentan un HC por consumo, debido a la expresión de la desyodasa tipo 3 en el hemangioma<sup>191,192</sup>. Analíticamente presentan niveles bajos de T4 y elevados de TSH y de rT3. Puede que el hipotiroidismo no sea detectado por el programa de detección precoz pero se manifieste pocos días después. Estos pacientes precisan dosis elevadas de LT4 para mantener el eutiroidismo. El hipotiroidismo se resuelve con la involución del hemangioma habitualmente en los primeros años de vida.

#### 1.3.2.e. HC sindrómico

El HC puede encontrarse formando parte de numerosos síndromes, varios de ellos ya han sido mencionados. Otros ejemplos son:

- *Síndrome de Bamforth-Lazarus (TTF-2)*. La mutación en homocigosis de este factor de transcripción se ha asociado a disgenesia tiroidea (agenesia), atresia de coanas, paladar hendido y pelo puntiagudo<sup>130,193</sup>.
- *Displasia ectodérmica (hipohidrosis – hipotiroidismo – discinesia ciliar)*. Descrito por Pabst en 1981 en dos hermanos que presentaban una displasia ectodérmica y asociaban infecciones respiratorias de repetición provocadas por discinesia ciliar e hipotiroidismo primario<sup>194</sup>. Posteriormente se ha descrito en otra niña no relacionada y se ha denominado bajo el acrónimo ANOTHER (alopecia, distrofia ungueal, complicaciones oftalmológicas, hipohidrosis, efélides, enteropatía e infecciones respiratorias)<sup>195</sup>.
- *Hipotiroidismo – dismorfia — déficit intelectual*. Se han descrito algunos casos que asocian cardiopatía<sup>196,197</sup>.
- *Síndrome cerebro-pulmón-tiroides*. Este síndrome se asocia a mutaciones del factor de transcripción *NKX 2.1 (TTF-1)*. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de HC, distrés respiratorio neonatal y corea benigna; HC y corea sin distrés respiratorio o únicamente corea benigna familiar<sup>198</sup>.
- *Obesidad – colitis – hipotiroidismo – hipertrofia cardíaca – retraso del desarrollo*<sup>199</sup>.
- *Diabetes neonatal e HC primario*. Por mutaciones en el gen que codifica para el factor de transcripción GLI-similar 3 (*GLIS3*)<sup>200</sup>. Puede asociar también quistes renales, fibrosis hepática, glaucoma y retraso mental, dependiendo del tipo de mutación.

### 1.3.3. Genética molecular de HC

El origen genético de las dishormonogénesis (Tabla 1) así como de otros tipos de HC no primario está bien establecido. Sin embargo, la etiopatogenia del HC primario de tipo disgenesia, que es el grueso de los pacientes con HC, es desconocida en la mayoría de las ocasiones y clásicamente se consideraba una alteración esporádica sin origen genético<sup>201,202</sup>. La descripción de casos familiares, así como la mayor proporción de anomalías en el desarrollo tiroideo en familiares de pacientes con disgenesias tiroideas y la asociación con otro tipo de malformaciones en los propios pacientes, ha puesto de manifiesto la existencia de factores genéticos implicados en la ontogénesis tiroidea y de otros órganos y que pueden intervenir en la aparición de las disgenesias tiroideas<sup>122,126,131,154,203-205</sup>. Se trata de factores de transcripción específicos que se han relacionado fundamentalmente con alteraciones disgenéticas, pero también con defectos dishormonogénicos leves<sup>53</sup>. Son proteínas encargadas de dirigir la formación embriológica del tiroides y, aunque no participan directamente en los procesos de síntesis de las hormonas tiroideas, intervienen en cierto modo a través del estímulo de la transcripción de genes como los

Tabla 1. Principales causas genéticas del HC primario

| Defecto  | Gen                  | Localización cromosómica | Observaciones  |
|--|----------------------|--------------------------|--|
| <b>DISHORMONOGENESIS</b>                           |                      |                          |  |
| Atrapamiento yodo                                  | <i>SLC5A5 (NIS)</i>  | 19p13                    | Disminución de la captación de yodo  |
| Transporte apical de yodo (Síndrome de Pendred)    | <i>SLC26A4 (PDS)</i> | 7q31                     | Sordera neurosensorial y bocio   |
| Peroxidasa tiroidea                                | <i>TPO</i>           | 2p25                     | Defecto en la organificación   |
| Sistema generador de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | <i>DUOX2</i>         | 15q15.3                  | Defecto en la organificación   |
| Sistema generador de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | <i>DUOXA2</i>        | 15q15.3                  | Defecto en la organificación   |
| Tiroglobulina                                      | <i>TG</i>            | 8q24                     | Matriz para la síntesis de T3 y T4   |
| Reciclado del yodo tiroideo                        | <i>DEHAL 1 (IYD)</i> | 6q25.1                   | Defecto de desyodación de MIT y DIT  |
| <b>DISGENESIAS</b>                                 |                      |                          |  |
| Agenesia   | <i>TTF-2/FOXE-1</i>  | 9q22                     | Atresia de coanas, paladar hendido y pelo puntiagudo                         |
| Hipoplasia, Ectopia                                | <i>PAX-8</i>         | 2q12-14                  | ¿Malformaciones genitourinarias?   |
| Ectopia  | <i>NKX2.5</i>        | 5q34                     | Cardiopatías congénitas  |
| Eutópico   | <i>NKX2.1/TTF-1</i>  | 14q13                    | Distrés respiratorio y alteraciones neurológicas                             |
| Hipoplasia   | <i>RTSH</i>          | 14q31                    | De resistencia asintomática a TSH a HC grave (hipoplasia e incluso agenesia) |

de la Tg, TPO, RTSH o NIS. No obstante los conocimientos en este campo son bastante limitados en la actualidad y es probable que existan otros genes así como otros mecanismos (ej. modificaciones epigenéticas, eventos fortuitos en las fases iniciales del desarrollo o la expresión monoalélica aleatoria en el tejido tiroideo) no identificados en humanos y que también tengan un papel relevante en el desarrollo de las disgenesias tiroideas<sup>51,127,202</sup>.

Los principales factores descritos hasta ahora son:

- *PAX8 (2q12-14)*. Disgenesia tiroidea sin otras anomalías congénitas, de herencia autosómica dominante<sup>129</sup>. Este factor de transcripción también se expresa en el mesonefros y los brotes ureterales, por lo que podría estar implicado en la mayor incidencia de malformaciones genitourinarias en los pacientes con HC<sup>206-208</sup>.
- *FOXE-1/TTF-2 (Thyroid Transcription Factor 2) (9q22) (Síndrome de Bamforth-Lazarus)*. La mutación en homocigosis de este factor de transcripción provoca disgenesia tiroidea, atresia de coanas, paladar hendido y pelo puntiagudo<sup>130,193</sup>.
- *NKX2.1/TTF-1 (Thyroid Transcription Factor 1) (14q13)*. Este factor de transcripción se expresa también en el pulmón y el prosencéfalo, originando un HC que asocia distrés respiratorio y alteraciones neurológicas (ataxia, coreoatetosis, hipotonía, microcefalia, retraso mental)<sup>129,209-211</sup>.
- *NKX2.5 (5q34)*. Factor de transcripción que se expresa también en el tejido cardíaco, que podría explicar la mayor incidencia de malformaciones cardíacas en los pacientes con HC<sup>212</sup>.
- *Otros. HHEX*, es un gen candidato por su papel central en el desarrollo embriológico de la glándula tiroidea, aunque todavía no se ha descrito su alteración en humanos<sup>55</sup>.

### 1.3.4. Incidencia

La incidencia del HC primario en la era previa a los programas de detección precoz se situaba en 1:6000 – 1:7000<sup>213-215</sup>. Con la implantación del cribado neonatal, se ha objetivado un aumento en la incidencia, situándose de forma global en 1:1700 - 1:3500, con variaciones raciales y geográficas<sup>121,122,204,216-218</sup>. El HC central es mucho menos frecuentes, con una prevalencia que oscila entre 1:16000 y 1:29000<sup>217,219</sup>.

En España, según los datos de Asociación Española de Cribado Neonatal, la incidencia del HC detectado por el programa de detección precoz es de 1:2334<sup>220</sup>. Debemos de tener en cuenta

que en España el programa de cribado se basa en la detección de TSH (en Cantabria y el País Vasco se determina conjuntamente TSH y T4), por lo que en esta incidencia no están incluidos los casos de HC de origen central.

Además, en los últimos años se ha descrito un nuevo aumento en la incidencia del HC, sin identificar una única causa responsable<sup>221</sup>. Se han apuntado varios elementos que podrían estar implicados, como los factores demográficos (mayor proporción de recién nacidos de origen hispano y asiático) y las características al nacimiento (recién nacidos pretérmino y de bajo peso) así como los cambios en la técnicas de laboratorio y los puntos de corte y la falta de unos criterios estandarizados para la definición de HC transitorio e hipertirotropinemia<sup>121,222-226</sup>. Un análisis reciente en el estado de Masachussets ha puesto de manifiesto que el aumento de la incidencia de HC es a costa de casos de HC leves y recién nacidos pretérmino con elevaciones retrasadas de la TSH, apoyando la hipótesis de que el aumento de la incidencia pueda deberse principalmente a la mejora de los protocolos diagnósticos y, en menor medida, al aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino<sup>216</sup>.

Los principales factores asociados con una mayor incidencia de HC son:

- Sexo femenino. La proporción de mujeres y varones en el HC muestra una relación 2:1<sup>218, 221, 222</sup>. El aumento de incidencia en el sexo femenino tiene lugar a expensas de las disgenesias tiroideas, mientras que en los pacientes con HC eutópico se ha descrito una incidencia similar en ambos sexos<sup>56,227</sup>. En los casos de HC transitorio la relación se invierte y según las series podemos encontrar un ratio de 1:1 ó hasta 0,5:1 (mujeres:varones)<sup>118</sup>.
- Raza asiática e hispanos<sup>221</sup>.
- Embarazos múltiples<sup>221</sup>.
- Edad gestacional menor de 37 semanas o mayor de 40<sup>118,222</sup>.
- Bajo peso al nacimiento<sup>221</sup>.
- Madres añosas<sup>118, 221</sup>.
- Antecedentes familiares de hipotiroidismo y/o bocio y otras anomalías del desarrollo tiroideo como quistes tiroglososos, hemigenesias o lóbulos piramidales<sup>118,203</sup>.

### 1.3.5. Clínica

#### 1.3.5.a. Cuadro clínico del HC en la etapa previa a los programas de detección precoz

Las manifestaciones clínicas del HC son difíciles de detectar al nacimiento, fundamentalmente debido al aporte transplacentario de hormonas tiroideas maternas, a la producción de cierta cantidad de hormonas tiroideas en algunos de los recién nacidos con HC y a que los síntomas y los signos del HC son inespecíficos<sup>121</sup>. Por ello, el diagnóstico basado en datos clínicos, solía producirse después del segundo o tercer mes de vida, por lo que a pesar del tratamiento las secuelas eran permanentes.

Los signos y síntomas característicos de los pacientes con HC aparecen de forma progresiva durante las primeras semanas de vida en los pacientes que no reciben tratamiento sustitutivo precoz<sup>114</sup>. La facies típica hipotiroidea consiste en una facies tosca, con párpados y labios tumefactos, puente nasal plano y macroglosia, debido a la acumulación de ácido hialurónico en la dermis, que altera la composición de la piel, fija el agua y produce el mixedema característico. Por este mismo motivo los pacientes suelen tener la piel gruesa y fría, a veces con *cutis marmorata*, y un llanto ronco debido al edema de las cuerdas vocales. Presentan también macrocefalia, con el cabello seco y espeso y una fontanela posterior aumentada de tamaño, con las suturas abiertas. Otros signos característicos son hipotonía, somnolencia, dificultad para la succión, estreñimiento, ictericia y bradicardia. Suelen tener el abdomen protuberante y es frecuente que presenten hernia umbilical. Los reflejos osteotendinosos profundos están enlentecidos. Pueden presentar bocio o no, según la etiología del HC. Los cambios en la permeabilidad capilar se traducen en derrames frecuentes de diversa localización (pericardio, pleura, peritoneo).

En el lactante y escolar no tratados es muy característico el retraso del crecimiento y del desarrollo físico, con talla baja, extremidades cortas con persistencia de las proporciones infantiles y retraso de la maduración ósea más acusado que el retraso de talla. El hipotiroidismo mantenido provoca alteraciones esqueléticas, típicamente una disgenesia epifisaria. El retraso intelectual es de intensidad variable, desde trastornos del aprendizaje hasta una deficiencia mental grave y habitualmente se manifiesta precozmente por el retraso de las adquisiciones psicomotoras<sup>113</sup>. También existe un retraso del lenguaje y pueden aparecer otros trastornos neurológicos como paraparesia espástica, hiperreflexia tendinosa, temblor, incoordinación motora y crisis convulsivas.

Letarte y cols propusieron en 1980 un índice clínico de hipotiroidismo basado en la comparación de los síntomas y los signos que presentaban pacientes con HC frente a controles sanos (Tabla 2)<sup>228</sup>. El resultado es un valor numérico, sugestivo de hipotiroidismo cuando es superior a 4 (máximo 13 puntos). Posteriormente se añadieron otros dos parámetros a este índice (gestación prolongada y peso superior a 3000 g), con los que la puntuación máxima alcanza los 15 puntos<sup>229</sup>.

Tabla 2 Índice de HC. Puntuación según signos y síntomas (tomado de Rodríguez Arnao *et al*)<sup>231</sup>.

| SIGNOS Y SÍNTOMAS                         | PUNTUACIÓN (A) | PUNTUACIÓN (B) |
|---|----------------|----------------|
| Sexo femenino                             | 0.3            | 1              |
| Gestación > 40 semanas                    | 0.3            | 1              |
| Ictericia prolongada                      | 0.3            | 1              |
| Peso > 3.500 g                            | 0.5            | 1              |
| Hernia umbilical                          | 1              | 2              |
| Problemas de succión                      | 1              | -              |
| Hipotonía                                 | 1              | 1              |
| Estreñimiento                             | 1              | 2              |
| Macroglosia                               | 1              | 1              |
| Inactividad                               | 1              | -              |
| Piel marmorata                            | 1              | 1              |
| Piel seca, aspera                         | 1,5            | 1              |
| Fontanela posterior > 0,5 cm <sup>2</sup> | 1,5            | 1              |
| Facies típica                             | 3              | 2              |

(A) Letarte y cols 1980

(B) Modificado por Smitn y Price, Fort 1990

Por otro lado, el HC primario puede asociar una hipertrofia e hiperplasia de las células productoras de TSH, incluso produciendo un aumento de tamaño de la silla turca hipofisaria, visible radiológicamente y originar sintomatología por déficit de otras hormonas hipofisarias o hipertensión intracraneal. No debe ser interpretado como un tumor productor de TSH ni recibir tratamiento quirúrgico, ya que remite con el tratamiento hormonal sustitutivo<sup>230</sup>.

La clínica del hipotiroidismo central es más leve que la del hipotiroidismo primario, ya que la glándula tiroides mantiene una mínima autonomía funcional. Sin embargo estos pacientes pueden presentar síntomas y signos derivados del déficit de otras hormonas hipofisarias.

### 1.3.5.b. Cuadro clínico en los pacientes con HC diagnosticados por los programas de detección precoz

La mayoría de los niños con HC no pueden ser distinguidos de los niños sanos durante el primer mes de vida. Sin embargo, los recién nacidos detectados por el programa de detección precoz puede presentar de forma sutil alguno de los signos y los síntomas previamente descritos, en relación a la gravedad, la etiología y el tiempo de evolución<sup>114</sup>.

En la anamnesis destaca la mayor incidencia de gestación prolongada, con peso al nacer elevado y onfalorrexia y meconiorrexia retrasadas. Tanto en la serie de pacientes con HC

identificados por el programa de detección precoz de la Comunidad de Madrid<sup>120</sup> así como la perteneciente al hospital Miguel Servet de Zaragoza<sup>113</sup>, el signo más frecuente es la fontanela posterior mayor de 5 mm (65% y 60,4%, respectivamente). En el grupo madrileño le siguen en frecuencia la ictericia prolongada (35%), el llanto ronco (35%), la piel seca (30%), la hernia umbilical (13%), la piel marmorata (12%), la facies típica (12%) y la hipotonía (10%). En el grupo de Zaragoza, los hallazgos más frecuentes son la piel moteada (53,4%), el llanto ronco (51,1%), la hernia umbilical (46,5%), la piel seca (46,5%), la ictericia prolongada (44,1%), la facies típica (39,5%) y la macroglosia (39,5%). Además este último grupo diferencia según la etiología, de modo que el grupo de las agenesias presenta un índice de hipotiroidismo más alto.

### **1.3.5.c. Malformaciones asociadas al HC**

Al cuadro clínico descrito se pueden añadir las manifestaciones producidas por otras malformación congénitas, ya que se ha descrito una mayor frecuencia de malformaciones asociadas en los niños con HC respecto a la población general<sup>118,204, 205</sup>. Las malformaciones más frecuentemente asociadas son las cardiopatías y en concreto la comunicación interauricular<sup>204</sup>, seguidas de las anomalías musculoesqueléticas y los trastornos del sistema nervioso. No obstante, en principio no está indicada la realización de pruebas complementarias para la búsqueda de malformaciones de forma rutinaria, aunque todo recién nacido con elevación de TSH debe ser explorado cuidadosamente en busca de signos o síntomas de posibles malformaciones asociadas, especialmente cardiopatías y rasgos dismórficos<sup>115</sup>.

## **1.3.6. Diagnóstico. Programa de detección precoz de HC**

En los países con programa de detección precoz el diagnóstico de HC se realiza prácticamente en todos los casos mediante dicho programa. En determinados países del Este de Europa, Asia, Sudamérica y África, en los que aún no se ha instaurado el programa de cribado neonatal, el diagnóstico se realiza tras el desarrollo de las manifestaciones clínicas y la confirmación analítica.

### **1.3.6.a. Programas de Detección Precoz: Generalidades**

Los programas de cribado neonatal se dirigen a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, metabólicos o infecciosos mediante el uso de pruebas que pueden aplicarse a toda la población de recién nacidos<sup>232</sup>. Comprenden una parte esencial de la Salud Pública, cuyo objetivo es la identificación temprana y el tratamiento de los individuos afectados, de forma que la intervención médica a tiempo mejore el pronóstico de la enfermedad. Se debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos.

La eficacia de cualquier método de cribado neonatal radica no sólo en la especificidad y la sensibilidad de la técnica utilizada, sino también en la recolección correcta de las muestras y el seguimiento precoz de aquellos recién nacidos con resultados anormales. Las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos diagnósticos y, por tanto, los individuos que presenten un resultado positivo, requieren procedimientos diagnósticos posteriores para confirmar el resultado. La optimización de los programas de detección precoz se ha logrado centralizando a los recién nacidos con resultados positivos en unidades multidisciplinarias especializadas que dispongan de los medios necesarios para confirmar el diagnóstico, indicar el tratamiento y realizar el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

El comienzo de los programas de detección precoz data de 1963, cuando Guthrie y Susi diseñaron el método de detección de fenilalanina en muestras de sangre recogidas en papel absorbente<sup>233</sup>. En 1972 Chopra desarrolló el radioinmunoensayo para la determinación de T4 total (T4T)<sup>234</sup> y en 1973 Dussault y Laberge determinaron T4T en papel de filtro en muestras que estaban siendo empleadas en el programa de detección precoz de fenilcetonuria en Quebec, Canadá<sup>235</sup>. Fue en 1974 en esa región donde se puso en marcha el primer programa de detección precoz de HC, mediante la determinación de T4T<sup>236,237</sup>. En 1976 el grupo de Illig diseñó un método para la determinación de la TSH en papel absorbente, impulsando el programa de cribado en Europa<sup>238</sup>.

### **1.3.6.b. Programa de detección precoz de HC**

Los beneficios clínicos y económicos del programa de cribado neonatal de HC han sido ampliamente demostrados a lo largo de las últimas cuatro décadas<sup>115,239</sup>. El objetivo del programa es la prevención del daño cerebral asociado a la deficiencia de hormonas tiroideas. Dicho cribado debería ser universal, aunque todavía hay países en vías de desarrollo en los que no está instaurado<sup>115</sup>. El espécimen empleado es una muestra de sangre habitualmente capilar, obtenida del talón del recién nacido, y recogida en papel absorbente. La muestra se recoge entre el segundo y el quinto día de vida. En algunos programas se usa la sangre del cordón umbilical y en otros se obtiene de forma rutinaria una segunda muestra entre las dos y las seis semanas de vida<sup>114,240</sup>. Las muestras recogidas en papel absorbente son enviadas a un laboratorio en el que se centralizan todas las muestras del área de cobertura.

En el caso del HC hay dos estrategias principales de cribado: la determinación de T4T frente a la de TSH<sup>219,237,241</sup>. El análisis inicial de T4T, seguido de la determinación de TSH en los niños que presenten valores de T4 por debajo del punto de corte, fue el método empleado inicialmente<sup>114</sup>. Sin embargo, la mejora de la precisión de las técnicas para la determinación de

TSH hizo que muchos de los programas cambiasen la estrategia, de modo que la determinación de TSH en papel es la estrategia más extendida y se usa en la actualidad en la mayoría de los programas de Europa, Japón, Australia y algunos estados de Norteamérica<sup>242</sup>. Independientemente de la estrategia empleada, cada programa debe establecer sus propios puntos de corte para T4 y TSH<sup>242</sup>. Además, debido a los cambios fisiológicos que ocurren en las concentraciones de TSH y T4 en los primeros días de vida, algunos centros han desarrollado puntos de corte según la edad del paciente<sup>121,243</sup>.

Las dos estrategias detectan la mayoría de casos de HC primario, cada una con sus ventajas y sus inconvenientes<sup>114</sup>. La detección inicial de T4T seguida de la determinación de TSH puede detectar casos de hipotiroidismo central, hipotiroxinemia y elevaciones tardías de la TSH que no se detectan con la determinación exclusiva de la TSH. Sin embargo, la determinación inicial de TSH detecta niños con hipotiroidismo leve o subclínico que no serían detectados si se emplease la otra estrategia<sup>115</sup>. Otro inconveniente asociado a la determinación inicial de TSH es que las altas precoces de las madres pueden ocasionar resultados falsos positivos debido a la elevación fisiológica de la TSH que tiene lugar en los recién nacidos en las horas siguientes al parto<sup>243</sup>. No obstante, las nuevas técnicas de ensayo inmunofluorométrico empleadas para el análisis de TSH, de gran especificidad y sensibilidad, han demostrado que dichas elevaciones no son tan altas como previamente se habían descrito, estando habitualmente por debajo de 20-25  $\mu\text{U/ml}$ . Ninguna de las dos estrategias detecta recién nacidos con defectos en el transporte de las hormonas tiroideas, su metabolismo o su acción. En algunos países, se ha comenzado a realizar la determinación simultánea de TSH y T4T, considerado actualmente por algunos autores el método ideal de cribado<sup>217,219</sup>.

Los casos de HC central no son detectados por los programas que determinan la TSH y, aunque la estrategia de elección sería la determinación inicial de T4T, debemos tener en cuenta que muchos casos con HC central presentan valores normales de T4T en las pruebas de detección precoz, por lo que también podrían pasar inicialmente desapercibidos<sup>155</sup>. En algunas regiones, como Holanda, se realiza un programa alternativo que determina T4T, TSH y TBG, lo que ha supuesto un aumento de la tasa de diagnóstico neonatal de HC central<sup>217,219,244</sup>. En Japón, además de la TSH se ha comenzado a realizar la determinación de T4L en papel absorbente en lugar de T4T<sup>245</sup>. Otra opción para favorecer la identificación precoz de estos pacientes es la realización de una segunda determinación a los 15 días de vida, cuando ya se haya eliminado la T4 de origen materno.

Para la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) la prioridad del programa del cribado neonatal debe ser la detección de todas las formas de HC primario, sea leve, moderado o grave, y para ello la estrategia más sensible es la determinación de TSH<sup>115</sup>. Además, recomienda la realización de una segunda prueba de cribado en los recién nacidos de mayor riesgo, como son los recién nacidos pretérmino, los recién de bajo peso, los enfermos y prematuros que precisan ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales, cuando la primera muestra se recoge en las primeras 24 horas de vida y en los nacimientos múltiples<sup>115</sup>.

### **1.3.6.c. Confirmación diagnóstica del HC**

Cuando un recién nacido es detectado por el programa de detección precoz debe ser localizado de forma inmediata y remitido al centro de seguimiento, para realizar una valoración clínica y realizar las pruebas diagnósticas de confirmación y el estudio etiológico, sin retrasar el comienzo del tratamiento<sup>115,121</sup>. Debe realizarse una anamnesis detallada, incluyendo los antecedentes del embarazo y el parto, con especial incidencia en posibles antecedentes de ingesta de fármacos o de utilización de compuestos yodados y en la historia de patología tiroidea familiar, principalmente la madre. Igualmente debe realizarse una exploración física completa.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la determinación de TSH y T4L/T en sangre venosa<sup>115,246</sup>. Los valores obtenidos deben compararse con los valores de referencia normales para la edad del paciente, teniendo en cuenta la metodología empleada para la determinación hormonal<sup>247</sup>. El diagnóstico de HC primario se confirma ante valores elevados de TSH con T4L/T4T disminuida<sup>121</sup>. Los niveles de T4L/T4T pre-tratamiento más bajos se asocian a una mayor gravedad<sup>115,248</sup>. Si se obtiene una TSH elevada con T4L/T4T en rango normal, estaremos ante un HC subclínico, que se tratará según los valores hormonales y la etiología<sup>121</sup>.

En la Figura 4 se presenta el algoritmo de actuación propuesto por la ESPE<sup>115</sup>.

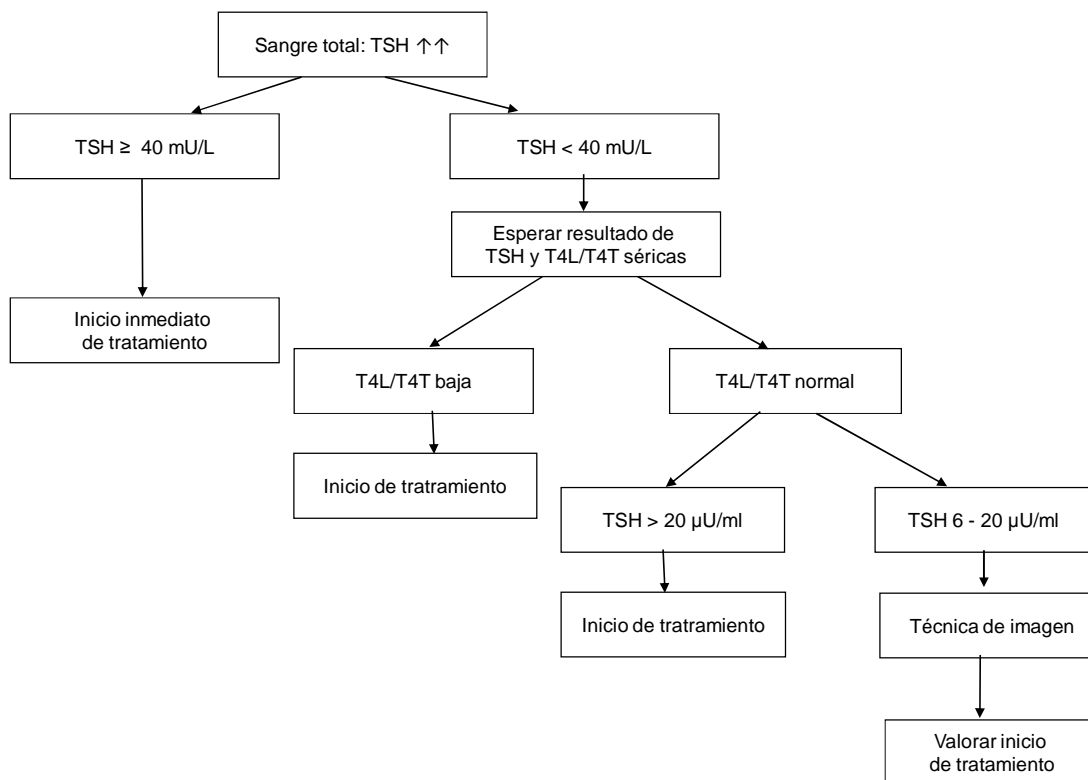


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de HC primario propuesto por la ESPE<sup>129</sup>

#### 1.3.6.d. Diagnóstico etiológico

Aunque el tratamiento del HC es, en principio, independiente de la etiología, está indicada la realización de otras pruebas diagnósticas que orienten la etiología subyacente, en función de la disponibilidad y la sospecha clínica. Los resultados pueden guiar decisiones de tratamiento en los pacientes con resultados hormonales límites y ayudan a orientar si estamos ante un HC transitorio o permanente. No obstante, el estudio etiológico no debe retrasar el inicio del tratamiento con sustitutivo<sup>115</sup>.

##### i. Gammagrafía tiroidea.

Es el método más específico para definir la localización y el tamaño del tejido tiroideo<sup>121</sup>. Se realiza con los isótopos  $I^{123}$  (1-2 MBq) ó  $Tc^{99}$  (10-20 MBq)<sup>115,249,250</sup>. El  $I^{123}$  es más sensible, pero el  $Tc^{99}$  es más económico, por lo que suele ser el isótopo disponible en los hospitales<sup>115</sup>. Es un método preciso para definir la presencia o ausencia de la glándula tiroidea, así como las diferentes localizaciones ectópicas (sublingual, submentoniano, etc.), las hipoplasias y la ausencia de captación (véase Figura 5). Esta última situación debe confirmarse con una ecografía, para diferenciar si se trata de una agenesia o de un bloqueo en la captación del isótopo<sup>114,115,121,251</sup>. Para obtener resultados fiables, la gammagrafía debe realizarse en los

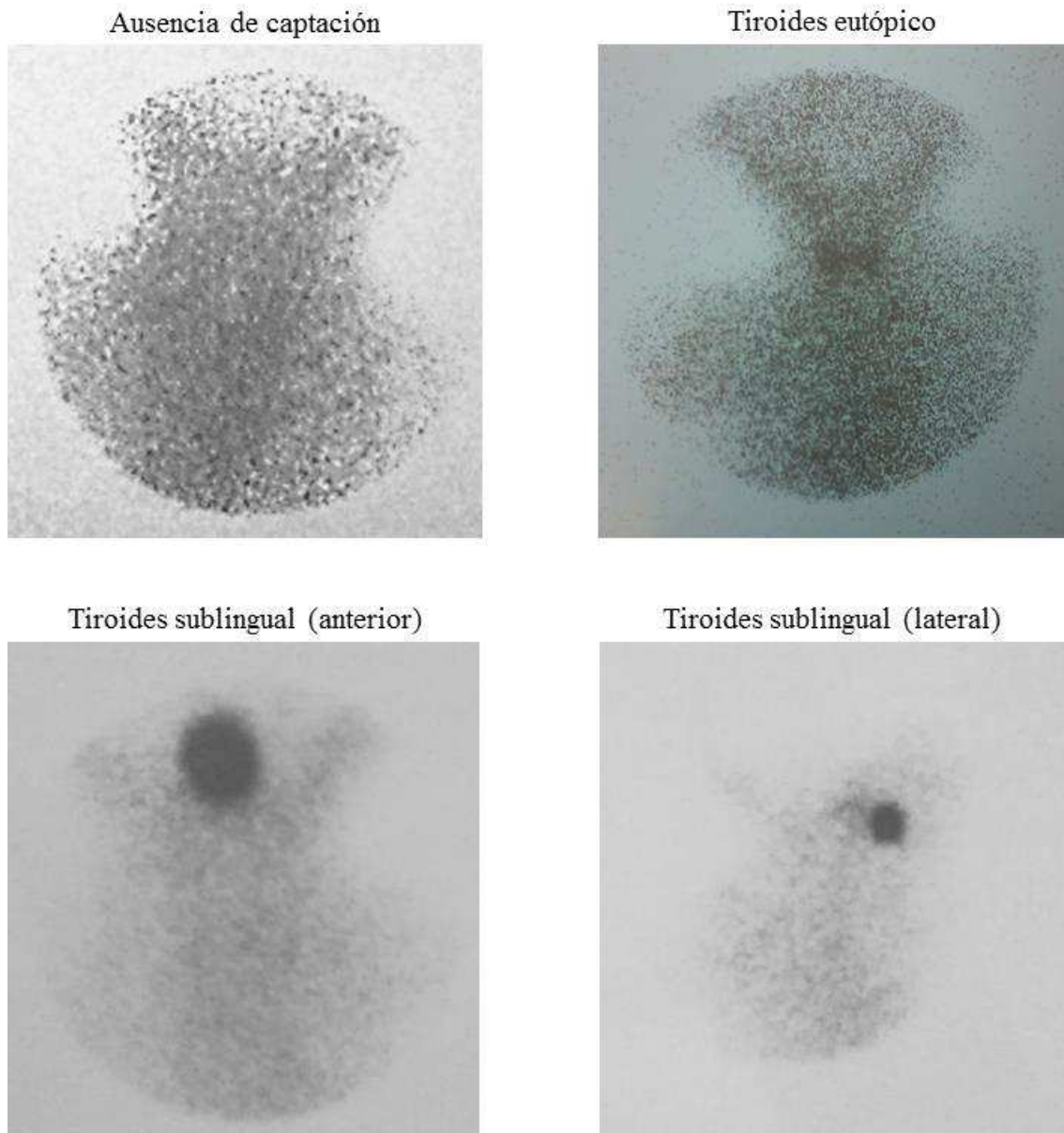


Figura 5. Imágenes obtenidas por gammagrafía con  $Tc^{99}$

primeros 7 días tras el inicio del tratamiento sustitutivo, antes la supresión de la TSH ejercida por la  $LT4^{115}$ .

ii. Test de perclorato.

Esta prueba está indicada en los casos en los que la gammagrafía muestra un tiroides eutópico con aumento de la captación y, por tanto, sospechemos una dishormonogénesis<sup>121</sup>. Consiste en la administración de perclorato tras el  $I^{123}$  ó  $Tc^{99}$ . El perclorato es un inhibidor competitivo del sistema de transporte activo de yodo y provoca la liberación del yodo intraglandular no unido a proteínas. Esta prueba permite identificar los defectos de la oxidación y organificación del yodo, en los que se obtiene una descarga positiva. Cuando no hay defectos de la oxidación ni la organificación del yodo, los pacientes presentan una captación inicial rápida del

radioisótopo, alcanzando el máximo a los 30 minutos y tras la administración de perclorato se lava menos del 10%. En los defectos totales de organificación del yodo, el 90% del radioisótopo se libera del tiroides, indicando que el yodo captado no estaba unido a proteínas. Si la tasa de eliminación está entre el 10 y el 90% nos encontraremos ante defectos parciales de la organificación<sup>252</sup>.

### iii. Ecografía tiroidea.

Esta técnica permite evaluar el tamaño, la localización y las características de la glándula tiroidea, aunque en el recién nacido tiene limitaciones técnicas y su sensibilidad para la detección de ectopias tiroideas es inferior a la de la gammagrafía<sup>253</sup>. Está indicada en los casos en los que no se identifica tejido tiroideo en la gammagrafía, permitiendo confirmar el diagnóstico de una agenesia tiroidea cuando no se objetiva tiroides en la ecografía.

### iv. Tiroglobulina (Tg).

La Tg es un marcador de la cantidad de tejido tiroideo existente. Se han descrito diferencias en los valores de Tg según la etiología del HC: valores más bajos en las agenesias tiroideas, intermedios en las ectopias y más elevados en las glándulas eutópicas aumentadas de tamaño<sup>253</sup>. No obstante, el solapamiento de valores entre los tres grupos resta valor a la Tg en el diagnóstico etiológico del HC. En el caso de tiroides no detectados por la gammagrafía, la presencia de valores de Tg elevados nos debe hacer sospechar la presencia de tejido tiroideo. En las dishormonogénesis el nivel de Tg varía según el defecto, encontrándose disminuida en los defectos cuantitativos de la síntesis de Tg y aumentada en el resto.

### v. Anticuerpos antitiroideos frente al receptor de TSH de tipo bloqueante (TRAb).

La presencia de TRAb es un causa infrecuente de HC transitorio, por lo que únicamente se recomienda su determinación en casos en los que un hijo previo tuvo HC transitorio y se conoce que la madre tiene una enfermedad tiroidea autoinmune<sup>114</sup>.

### vi. Yoduria.

Esta determinación es útil en los recién nacidos en áreas de deficiencia de yodo o si existe el antecedente de una exposición a concentraciones elevadas del mismo<sup>121</sup>. La determinación se realiza en una muestra de micción aislada aleatoria. Se considera que el aporte de yodo es elevado cuando la yoduria es mayor de 200 µg/l e insuficiente cuando es menor de 100 µg/l<sup>254</sup>.

### vii. Análisis genético.

Sólo debe plantearse en los casos en los que los estudios previos apuntan hacia un defecto concreto, como pueden ser las dishormonogénesis. Dado que sólo en un 2% de los pacientes con

disgenesias tiroideas se han identificado alteraciones genéticas, el estudio genético debe limitarse a aquellos pacientes que presenten otras manifestaciones clínicas que nos hagan pensar en un defecto genético concreto o presenten antecedentes familiares<sup>117</sup>. La utilidad del análisis es proporcionar un consejo genético así como establecer el pronóstico diferenciando probables alteraciones transitorias de otras permanentes y el valor de la suplementación con yodo como terapia complementaria o alternativa.

#### viii. Radiografía de la rodilla

La indicación de esta prueba es valorar la gravedad del hipotiroidismo intraútero, basándose en la presencia o ausencia de las epífisis femoral y tibial<sup>115</sup>. No se suele realizar de forma rutinaria ya no influye en el manejo inicial del paciente, aunque tiene valor para el pronóstico neurocognitivo<sup>246</sup>.

#### **1.3.6.e. Reevaluación**

La reevaluación está indicada en aquellos casos en los que se desconoce si nos encontramos ante un HC permanente o transitorio. Debe considerarse que estamos ante un HC permanente y por tanto no está indicada la reevaluación cuando<sup>114</sup>:

- La gammagrafía o la ecografía demuestran una ectopia o una agenesia tiroidea.
- Se ha demostrado que el paciente presenta una dishormonogénesis (exceptuando aquellas que se asocian con HC transitorio).
- Si en algún momento en el primer año de vida las cifras de TSH se elevan por encima de 10  $\mu$ U/ml debido a infradosificación.

En el resto de casos la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>241</sup> y la ESPE<sup>115</sup> recomiendan realizar una reevaluación a partir de los 3 años de edad. Para ello hay 2 posibilidades: la retirada total del tratamiento durante 4 – 6 semanas ó la disminución de la dosis de LT4, seguidas ambas de la determinación de TSH y T4L/T. Si nos encontramos una elevación de la TSH por encima del rango normal con T4L baja o normal, podremos establecer el diagnóstico de HC permanente. Si los valores analíticos se encuentran en rango de eutiroidismo nos encontraremos ante un HC transitorio y no será necesario reiniciar el tratamiento<sup>241</sup>. Los pacientes con HC transitorio tienen mayor riesgo de recurrencia del hipotiroidismo durante la pubertad y el embarazo, por lo de que debe realizarse una determinación de TSH y T4L/T4T durante estas etapas<sup>114</sup>.

En el caso de que no se haya realizado estudio etiológico al diagnóstico, las guías de actuación de la ESPE recomiendan realizar también pruebas de imagen si se confirma el carácter permanente del hipotiroidismo<sup>115</sup>.

La disminución de la dosis de LT4 sin suspenderla completamente está indicada en los casos en los que únicamente se quiere confirmar la presencia o ausencia de un HC primario y no se busca establecer un diagnóstico etiológico exacto. La ESPE propone realizar la reevaluación disminuyendo la dosis de LT4 en un 30% durante 2 – 3 semanas. Si la TSH se eleva por encima de 10  $\mu$ U/ml se confirma el HC. Si no es así, debe volver a reducirse la dosis y repetir el control analítico en otras 2 – 3 semanas<sup>115</sup>.

Cuando el contexto clínico sugiere que se puede tratar de un HC transitorio, como los casos con presencia de anticuerpos antitiroideos o los tiroides eutópicos que reciben dosis muy bajas de LT4, la reevaluación puede realizarse disminuyendo la dosis progresivamente a partir del año de edad<sup>115, 255</sup>.

Otra posibilidad para realizar la reevaluación sin necesidad de interrumpir el tratamiento es el empleo de TSH recombinante, aunque este método no se suele emplear en la práctica diaria<sup>256,257</sup>.

#### **1.3.6.f. Situación en España del Programa de Detección Precoz de HC**

En España la detección precoz de HC se puso en marcha en el año 1978. En la actualidad el programa está implantado en la totalidad de las Comunidades Autónomas. El porcentaje de cobertura fue aumentando progresivamente, alcanzando el 96,7% en el año 1989, el 99,9% en el año 2003 y un 100% de los recién nacidos en 2008. Existen 18 centros de cribado, en los que la determinación de TSH se realiza mediante inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA<sup>®</sup>, *Dissociation Enhancement Lanthanide Fluoroimmunoassay*)<sup>220</sup>. El punto de corte está establecido en 9 - 10  $\mu$ UI/ml. En Cantabria y el País Vasco se realiza la medición de T4T de forma simultánea en la misma muestra, mientras que en otros centros únicamente se mide cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido. Las técnica de medida de T4T es también la inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA<sup>®</sup>). En el 78% de los centros se hace una extracción única de sangre a partir del segundo o tercer día de vida, siendo esta muestra válida para el cribado de todas las enfermedades incluidas en el panel de detección precoz de cada centro. En el 22% restante de los centros se realiza una doble extracción. La primera muestra se obtiene a partir de las 48 horas de vida y es en la que se realiza la determinación

inicial de TSH. Para evaluar la calidad de los programas de cribado de HC existe un programa de evaluación externa, llevado a cabo por AECNE<sup>220</sup>.

El tiempo transcurrido entre el nacimiento y la comunicación de los resultados del cribado ha mejorado de forma ostensible, de forma que en el año 2012 la media fue de 9,7 días en las regiones en las que se hace una extracción única y de 8,0 días en las que se hace doble extracción.

#### **1.3.6.g. Diagnóstico clínico**

En los países desarrollados prácticamente no se realizan diagnósticos de HC en base a las manifestaciones clínicas debido a que durante los primeros días de vida la semiología clínica es inespecífica y muchas veces sutil, por lo que estos pacientes son diagnosticados antes por los programas de cribado neonatal<sup>114</sup>. Se debe sospechar HC ante un recién nacido con varios días de vida con la clínica previamente revisada. En estos casos se debe realizar la determinación de TSH y T4L/T en sangre y en caso de confirmarse el HC se hará el estudio etiológico que resulte indicado, de la misma forma que en los casos detectados por el programa de cribado neonatal.

### **1.3.7. Tratamiento**

El tratamiento de elección del HC es la LT4<sup>115,121</sup>. Aunque inicialmente podría pensarse que sería necesario tratamiento con T3, dado que se trata de la forma biológicamente activa, la mayor parte de la T3 que actúa a nivel cerebral se forma a partir de la desyodación local de T4, de modo que el tratamiento sustitutivo con LT4 es suficiente en los pacientes con HC<sup>121,241,246</sup>. Es más, no se ha objetivado que el tratamiento combinado de T3 y T4 aporte ventajas frente a la monoterapia con LT4<sup>258</sup>.

El objetivo del tratamiento es asegurar que estos pacientes tengan un desarrollo intelectual y somático adecuado, para lo cual es necesario restablecer de forma rápida los valores de T4L/T y TSH a su rango normal y posteriormente mantenerlos en un eutirodismo clínico y bioquímico<sup>114</sup>. El pronóstico a largo plazo del HC está influido por diferentes factores, entre ellos la edad de inicio del tratamiento con LT4, la dosis, el tiempo transcurrido hasta que se alcanzan los valores objetivo de TSH y T4L/T y su mantenimiento dentro de dichos valores<sup>259,260</sup>. Es por tanto fundamental no sólo realizar el diagnóstico de forma precoz sino iniciar el tratamiento lo antes posible, nunca más tarde de las 2 semanas de vida o de forma inmediata en los casos en los que el HC se detecta por una segunda prueba de cribado y sin retrasarlo en espera del diagnóstico etiológico<sup>115</sup>.

### 1.3.7.a. Indicaciones de tratamiento

El tratamiento se debe iniciar en todo niño con resultado positivo en el cribado, después de realizar la extracción de sangre para obtener la confirmación diagnóstica, sin esperar al resultado de ésta. En los casos leves, puede demorarse el tratamiento hasta tener el resultado de las pruebas bioquímicas de confirmación, siempre y cuando se reciban en un plazo corto de tiempo (habitualmente 24 horas). La guía de diagnóstico y tratamiento del HC de la ESPE recomienda el inicio del tratamiento siempre que<sup>115</sup>:

- La T4L plasmática esté por debajo del rango normal para su edad.
- La TSH plasmática sea mayor de 20  $\mu\text{U/ml}$ , incluso si la T4L es normal.

En los casos restantes, es decir, aquellos pacientes con valores de TSH venosa entre 6 y 20  $\mu\text{U/ml}$ , siempre que se trate de un neonato de menos de 21 días, con apariencia normal y valores de T4L normales para su edad, pueden adoptarse dos actitudes:

- Realizar un diagnóstico etiológico, que debe incluir una técnica de imagen, e iniciar o no el tratamiento en función de los resultados.
- Considerar, de forma conjunta con la familia, la posibilidad de iniciar tratamiento con LT4 y realizar posteriormente una reevaluación o no iniciar el tratamiento y realizar control de función tiroidea en 2 semanas.

### 1.3.7.b. Formulación

El tratamiento de elección es la LT4 sintética vía oral<sup>115,241,261</sup>. Actualmente en España la LT4 está comercializada en forma oral como comprimidos. El comprimido debe ser triturado y puede mezclarse con agua o leche materna. Habitualmente se da con una cucharilla, no debe diluirse en el biberón ni administrarse con jeringa por el riesgo de que el niño no reciba la dosis completa. Se administra en una única dosis diaria. Las suspensiones de LT4 no son adecuadas debido a la dificultad para dar la dosis exacta y a la controversia existente en cuanto a la bioequivalencia entre los comprimidos y la fórmula líquida<sup>114,262</sup>, aunque se han publicado dos estudios en los que se demuestra la misma eficacia de la formulación líquida frente a los comprimidos<sup>263,264</sup>. Actualmente la ESPE recomienda que la LT4 en solución oral sólo debe emplearse cuando se trate de formulaciones farmacéuticas con licencia, pero no deben emplearse las fórmulas magistrales.

La LT4 puede administrarse a cualquier hora del día y no es preciso que sea en ayunas, pero es importante que se haga siempre del mismo modo<sup>115</sup>. En los bebés se recomienda su administración al menos 30 minutos antes de la toma para asegurar su absorción.

En caso de intolerancia oral está disponible una formulación de LT4 para la administración intravenosa o intramuscular.

### 1.3.7.c. Farmacocinética y farmacodinámica de la LT4

La absorción de la LT4 oral tiene lugar en los primeros 90 minutos tras su ingestión, en la mucosa del intestino delgado<sup>261</sup>. Su biodisponibilidad varía entre el 50 y el 80% de la dosis oral, en función de si nos encontramos en ayunas y de la presencia de determinados alimentos (soja), minerales (calcio, hierro) o fármacos que interfieren con su absorción como concentrados de hierro ó calcio, hidróxido de aluminio, colestiramina, suplementos de fibra o sucralfato<sup>261</sup>. Su vida media es de 6-7 días, por lo que los niveles de T4L se mantienen relativamente estables en sangre con una única dosis diaria vía oral<sup>265,266</sup>. El metabolismo de la LT4 tiene lugar principalmente en el hígado y a continuación es eliminada a nivel renal<sup>261</sup>.

Tras la administración oral de LT4 los niveles de T4L plasmática aumentan, alcanzando el valor máximo a las 4 horas de la ingesta, y posteriormente disminuyen progresivamente hasta alcanzar los valores previos a la toma<sup>267</sup>. Es por ello que pacientes con valores normales de T4L durante la mayor parte del día pueden presentar valores por encima del rango establecido si la muestra se obtiene en las primeras horas tras la ingesta del fármaco<sup>268</sup>.

Existen diferentes formas de presentación de la LT4 oral (en España Eutirox<sup>®</sup>, Levothroid<sup>®</sup> y Dexnon<sup>®</sup>). La LT4 tiene un índice terapéutico estrecho, por lo que pequeñas variaciones en la dosis pueden presentar riesgo potencial de provocar consecuencias clínicas significativas<sup>261</sup>. Por ello, la evidencia existente en la actualidad apoya una actitud prudente a la hora de intercambiar las presentaciones de LT4, especialmente en las situaciones clínicas que precisan un ajuste fino, como es el caso de los niños y los hipotiroidismos graves. Si se intercambia una presentación por otra deber realizarse un control de la función tiroidea entre 4 y 6 semanas después del cambio y modificar la dosis si es necesario en función de los resultados.

A pesar de ser el tratamiento de elección, la administración de LT4 en monoterapia no reproduce de forma idéntica la secreción fisiológica de T4 y T3. Además, en determinados casos de adultos con hipotiroidismo primario adquirido, se ha descrito persistencia de síntomas de hipotiroidismo y un riesgo cardiovascular aumentado a pesar de un reemplazamiento óptimo con la LT4 desde el punto de vista bioquímico, lo que ha hecho sospechar que en algunos pacientes el tratamiento únicamente con LT4 no es suficiente<sup>266</sup>. Sin embargo, el empleo de LT3 no tiene indicación en el tratamiento del HC, fundamentalmente debido a su corta vida media y la rápida absorción de las formulaciones disponibles, que deberían administrarse cada 8 horas y que

causarían concentraciones plasmáticas de T3 suprafisiológicas las horas siguientes a su administración seguidas de un descenso rápido. Las combinaciones de LT3 y LT4 están todavía menos indicadas, debido a que no permiten personalizar la proporción de LT3 y LT4 según las necesidades del paciente.

#### 1.3.7.d. Dosis

La dosis de LT4, además del inicio precoz del tratamiento, es fundamental para alcanzar un reemplazamiento óptimo de la función tiroidea y, consecuentemente, un desarrollo neurocognitivo normal. Existe evidencia de que las dosis elevadas de LT4 se asocian con una normalización más rápida de los valores de T4L/T y TSH y algunos grupos también han descrito una mejoría del cociente intelectual (CI)<sup>269-272</sup>.

La dosis inicial recomendada en las guías de la AAP<sup>241</sup> y la ESPE<sup>115</sup> es 10 - 15 µg/kg/día. En los niños a término suele ser 37,5 - 50 µg/día. En los casos graves, definidos por valores de T4L/T muy bajos, deben emplearse las dosis iniciales más altas<sup>115</sup>. Así, Rastogi y LaFranchi recomiendan que en los pacientes con cifras de T4T menores de 5 µg/dl el tratamiento se inicie a dosis entre 12 y 17 µg/kg/día<sup>114</sup>. Sin embargo, a pesar de que las dosis elevadas de LT4 al inicio del tratamiento han demostrado ser más beneficiosas para el desarrollo cognitivo de los recién nacidos con HC en varios estudios, algunos autores han relacionado las dosis elevadas y los episodios de sobretreatmento con un peor pronóstico neurocognitivo y problemas de comportamiento, por lo que, como se revisará más adelante, todavía hoy continua siendo un motivo de controversia<sup>102,273-275</sup>.

La gravedad del HC se ha relacionado con la etiología del mismo, de forma que las agenesias suele ser más graves que las ectopias e hipoplasias y a su vez éstas suelen ser más graves que las dishormonogénesis. Por ello se ha propuesto adaptar la dosis inicial de LT4 según la etiología, empleando las dosis más altas en las agenesias (15 µg/kg/día), intermedias en las ectopias (12 µg/kg/día) y más bajas en las dishormonogénesis (10 µg/kg/día)<sup>276</sup>. Para otros autores sería más lógico hacerlo en función de los niveles de T4L/T pre-tratamiento<sup>121</sup>.

La dosis de mantenimiento varía en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo. La cantidad de LT4 disminuye en relación con el peso y ha de ser individualizada en cada paciente, resultado de los ajustes que se vayan haciendo durante la monitorización del tratamiento. Las dosis orientativas en µg/kg/día en la actualidad son<sup>113</sup>:

- 0 - 1 mes: 10 - 15 µg/kg/día.
- 1 - 2 meses: 7 - 10 µg/kg/día.

- 3 - 5 meses: 4 – 7 µg/kg/día.
- 6 - 12 meses: 4 – 6 µg/kg/día.
- 1 – 2 años: 4 – 6 µg/kg/día.
- 3 – 7 años: 3 – 4 µg/kg/día.
- 7 – 10 años: 3 – 4 µg/kg/día.
- 11 – 12 años: 2 - 3 µg/kg/día.
- > 12 años: 2 µg/kg/día.

Cuando la LT4 se administra de forma intravenosa la dosis debe ser reducida, de forma que no debe ser más del 80% de la dosis oral. Posteriormente, la dosis se ajustará en función de los controles de TSH y T4L realizados.

#### 1.3.7.e. Objetivos bioquímicos

Un aspecto que complica la terapia con LT4 es la definición de los valores hormonales de TSH y T4L que deben mantenerse para considerar que estamos realizando un tratamiento de reemplazamiento óptimo. En el HC, igual que en otros tipos de hipotiroidismo existe un continuo debate sobre lo que constituye el rango de referencia así como el objetivo deseado. La base de esta controversia se debe en parte a las variabilidad interindividual en los valores de TSH y T4L, fundamentalmente por las diferencias individuales en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, así como a otros factores como la edad o la raza<sup>266,277</sup>. Sin embargo se desconocen qué valores de TSH y T4L son los óptimos y no existe acuerdo en cuanto a los valores que definen el sobret ratamiento y el infratratamiento<sup>277</sup>. Recientemente se ha propuesto el cálculo de una “concentración en estado de equilibrio” (SSCs, *steady-state concentracions*) para cada paciente, no obstante la experiencia es limitada<sup>275,277</sup>.

Los objetivos de tratamiento señalados por la AAP son<sup>241</sup>:

- Normalizar los niveles de T4L/T en dos semanas y los de TSH al mes de iniciado el tratamiento.
- Mantener los valores de T4L/T4T en el rango alto de la normalidad durante los tres primeros años de vida (T4 libre 1,4-2,3 ng/dl, T4T 10 - 16 µg/dl).
- Mantener la TSH en el rango bajo de la normalidad (0,5 – 2,0 µU/ml).

Los objetivos establecidos en la guía de la ESPE son similares<sup>115</sup>:

- Mantener la TSH en el rango normal para la edad.

- Mantener la T4L/T4T en la mitad superior del rango normal para la edad.

### 1.3.8. Monitorización del tratamiento

Si el tratamiento con LT4 no es óptimo durante los primeros años de vida, incluso los casos diagnosticados precozmente pueden presentar alteraciones en el desarrollo neurológico<sup>260</sup>. Es por tanto necesaria la monitorización de la T4L/T y la TSH de forma regular, para asegurar que la dosis de LT4 es adecuada y la adherencia al tratamiento buena. Además de las determinaciones analíticas en cada visita se debe realizar una exploración física completa, así como valorar el crecimiento y el desarrollo psicomotor.

Las recomendaciones actuales apoyan la medición de la T4L frente a la T4T como medida de la cantidad de hormona biológicamente activa<sup>241</sup>. Debido a la cinética de la absorción de la LT4 se recomienda realizar la determinación analítica al menos 4 horas después de la última dosis de LT4<sup>115</sup>.

La AAP recomienda la determinación de T4L y TSH<sup>241</sup>:

- A las 2 y a las 4 semanas de iniciado el tratamiento.
- Durante los primeros 6 meses de vida: cada 1-2 meses.
- Entre los 6 meses y los 3 años de edad: cada 3-4 meses.
- Desde los 3 años hasta que finaliza el crecimiento: cada 6-12 meses.
- Intervalos más frecuentes cuando existen dudas en la adherencia al tratamiento, las determinaciones están alteradas.
- Cada 4 semanas cuando hay variaciones en la dosis o la presentación farmacéutica.

La ESPE recomienda realizar los controles analíticos más frecuentes<sup>115</sup>:

- Primer seguimiento: 1 – 2 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Posteriormente cada 15 días hasta la normalización de la TSH.
- Hasta los 12 meses de vida: controles cada 1 - 3 meses.
- Entre el año y los 3 años de edad: cada 2 – 4 meses.
- A partir de los 3 años y hasta completar el crecimiento: cada 3 – 12.
- Las revisiones serán más frecuentes si se duda sobre la adhesión terapéutica o se obtienen valores anormales en las analíticas.

En función de los resultados se ajustará la dosis de LT4. No obstante, la posología no debe modificarse por una determinación de T4L/T4T por encima del rango normal para la edad de forma aislada, especialmente durante los primeros meses de vida, cuando la ganancia de peso es exponencial, por el riesgo de caer en el rango del hipotiroidismo en el siguiente control<sup>115, 246</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta antes de modificar la dosis es la adherencia terapéutica e investigar otros factores que puedan influir en la absorción de la LT4, como la ingesta simultánea de otros fármacos, el reflujo en los bebés o síndromes de malabsorción como la enfermedad celíaca. En algunos casos se ha descrito que los valores de TSH persistentemente elevados se encuentran en relación a un reajuste del feedback hipófiso-tiroideo intraútero, más frecuente en el primer año de vida<sup>278</sup>. Sin embargo, la principal causa de valores de TSH persistentemente elevados es la falta adherencia al tratamiento y es lo primero que se debe de excluir.

### **1.3.9. Evolución y seguimiento**

Para que los pacientes con HC alcancen un estado de salud óptimo a lo largo de su vida, además del diagnóstico e inicio de la terapia hormonal sustitutiva de forma precoz, es necesario ofrecer a los pacientes controles periódicos durante toda la vida, que además de incluir la monitorización de los valores de TSH y T4L, incluyan el diagnóstico y seguimiento de las posibles condiciones médicas asociadas. A pesar de que la mayoría de los pacientes alcanzan un desarrollo neurocognitivo normal, es precisa una monitorización cuidadosa del desarrollo cognitivo y psicosocial, especialmente durante la infancia, para asegurar la detección de cualquier discapacidad que precise un intervención precoz para optimizar así el pronóstico<sup>279,280</sup>. Por ello, todos los niños con HC, además de la evaluación bioquímica y del desarrollo ponderoestatural, precisan una evaluación periódica del desarrollo psicomotor y de la progresión en el colegio, especialmente los casos de mayor gravedad<sup>115</sup>. Asimismo, la ESPE recomienda de forma específica otras medidas como son la evaluación de los déficits de memoria, la repetición de las pruebas de audición antes de empezar al colegio, la valoración de los problemas de procesamiento visual y el cribado del retraso del lenguaje<sup>115</sup>.

### **1.3.10. Pronóstico**

En la época previa al desarrollo de los programas de detección precoz, cuando el HC se diagnosticaba por las manifestaciones clínicas, los estudios demostraban una disminución importante del CI, con una relación inversa entre la edad del diagnóstico y el CI<sup>281-285</sup>. La implantación de los programas de detección precoz ha supuesto una mayor discriminación y

precocidad en el diagnóstico, con la consiguiente mejora en el pronóstico de los pacientes con HC, logrando evitar el retraso mental<sup>269,270,286,287</sup>. Sin embargo algunos autores han objetivado que, de forma global, el CI de determinados pacientes con HC es significativamente inferior al de los controles y han surgido otros puntos de interés como los problemas de atención y el comportamiento, la afectación de las habilidades visuoespaciales, las habilidades motores finas, el procesamiento auditivo o la memoria<sup>78, 274, 287-290</sup>. Algunos pacientes con HC, especialmente los casos con mayor gravedad al diagnóstico, aún presentan secuelas neurocognitivas y alteraciones del comportamiento, que persisten en la edad adulta<sup>115, 280</sup>. No obstante, estas alteraciones suelen ser menores y la mayoría de estos pacientes progresan de forma adecuada en el sistema escolar<sup>280</sup>. La pérdida auditiva también representa un problema en estos pacientes y, a su vez, puede afectar al desarrollo neurocognitivo. Habitualmente es de tipo neurosensorial, aunque también puede presentar componente de transmisión.

En otros aspectos, como el crecimiento, la maduración ósea y el desarrollo puberal, no se han encontrado diferencias entre los recién nacidos con HC y controles sanos<sup>115,291</sup>. La fertilidad es normal en la mayoría de pacientes, excepto en las mujeres con HC grave, en las que puede haber una disminución de la fertilidad<sup>280</sup>. En cuanto al riesgo cardiovascular, los pacientes con HC presentan un aumento sutil del riesgo respecto a controles sanos, probablemente en relación con la mayor incidencia de sobrepeso y complicaciones metabólicas<sup>280,292</sup>.

### **1.3.10.a. Factores implicados en el desarrollo neurológico:**

#### **i. Edad de inicio de tratamiento**

La edad de inicio del tratamiento sustitutivo presenta una correlación inversa con el CI<sup>293,294</sup>. Un estudio llevado a cabo con 131 niños con HC diagnosticados entre 1979 y 1994 por el programa de detección precoz francés puso de manifiesto la importancia de la edad de inicio de tratamiento en el pronóstico intelectual, de modo que los niños que empezaban tratamiento antes de los 21 días de vida tenían un CI igual al de los controles, mientras que en los casos en los que el tratamiento se iniciaba después el CI era 9 puntos más bajo<sup>103</sup>. Sin embargo estudios posteriores no han encontrado diferencias, especialmente si se inicia el tratamiento con dosis altas<sup>270,295,296</sup>. Probablemente esta diferencia se deba a que las mejoras que se han ido introduciendo en los programas de cribado han adelantado tanto la edad de diagnóstico (ha bajado a los 11-15 días de vida o incluso antes, frente a los 23-30 días en los primeros años de los programas de detección precoz), que las pequeñas diferencias que se observan ahora no tengan repercusiones en el desarrollo neurocognitivo<sup>297</sup>.

## ii. Dosis inicial de LT4

La dosis de LT4 con la que iniciar el tratamiento sustitutivo es todavía hoy objeto de controversia, debido a los posibles riesgos del sobret ratamiento y el infratratamiento, el estrecho margen existente entre ambas situaciones y la evidencia limitada al respecto<sup>316</sup>. Las guías actuales de la AAP<sup>257</sup> y la ESPE<sup>129</sup> recomiendan el inicio de tratamiento hormonal sustitutivo con dosis altas (10 – 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )<sup>115,241</sup>, ya que en algunos estudios se han asociado con un mejor desarrollo cognitivo, principalmente un CI más alto<sup>286-288,314,315</sup>. Sin embargo, los estudios publicados al respecto muestran resultados discordantes: mientras que algunos grupos sugieren que el empleo de dosis altas consigue que incluso los pacientes con HC grave alcancen un desarrollo indistinguible al de los controles<sup>269,270,286</sup>, otros grupos describen déficits neurológicos persistentes, especialmente problemas de memoria, atención y comportamiento o un menor CI asociados al empleo de dosis altas<sup>272,273</sup>.

El grupo de Rovet, en los años 90, fue el primero en plantear que las dosis iniciales elevadas de LT4 no estaban exentas de riesgos<sup>290</sup>. Los pacientes que habían recibido dosis más altas de LT4 ( $9,0 \pm 1,1$  frente a  $6,4 \pm 1,1$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) habían presentado un CI superior (107,6 puntos frente a 100,0). Sin embargo, puntuaron peor en escalas que valoraban el aislamiento social, la ansiedad-depresión, los problemas sociales, de conducta y la hiperactividad, aunque sólo una minoría de los pacientes obtuvo valores clínicamente significativos. La conclusión principal que sacaron los autores del estudio fue que las dosis iniciales altas se asociaron con un mejor pronóstico neurocognitivo, especialmente en las habilidades verbales y la memoria pero a su vez, especialmente las dosis iniciales mayores de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , se asociaban con problemas de comportamiento. Posteriormente, el grupo de Dimitropoulos, realizó una valoración cognitiva en un grupo de pacientes con HC a los 14 años, con una media de inicio de tratamiento de 9 días y una dosis media de 14,7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ <sup>272</sup>. En este estudio, a pesar de recibir dosis altas, los pacientes con HC obtuvieron un CI menor que los controles (101,7 frente 111,4 puntos).

La primera y única publicación en la que se realiza una valoración del desarrollo neurocognitivo en una muestra homogénea de adultos es la realizada con los primeros pacientes diagnosticados por el programa de detección precoz en Noruega (49 pacientes nacidos entre 1979 y 1981), por el grupo de Oerbeck<sup>102</sup>. Al tratarse de los 3 primeros años de funcionamiento del programa, la edad de inicio del tratamiento era más tardía que en la actualidad ( $24,4 \pm 29,2$  días) y la dosis de LT4 más baja que las recomendaciones actuales ( $8,4 \pm 3,3$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ). Realizaron una evaluación del desarrollo cognitivo a los 20 años, objetivando que los pacientes con HC presentaban déficits cognitivos y motores respecto a los controles, con un CI inferior al de sus

hermanos (102,4 puntos frente a 111,4), pero no encontraron que las dosis altas de LT4 tuvieran un impacto negativo en el CI, la función motora o el resultado escolar a los 20 años. En concreto, hallaron que la dosis inicial de LT4, junto con los valores medios de T4 durante el segundo año de vida, era uno de los principales determinantes del CI verbal (correlación directa). Posteriormente, en esa misma cohorte de pacientes, describieron una mayor incidencia de alteraciones en la memoria, la capacidad de atención y el comportamiento que en sus hermanos, pero no lo consiguieron relacionarlo con el empleo de dosis iniciales altas<sup>287</sup>.

En el congreso de la ESPE de 2014, el grupo de Krude presentó los datos de 76 pacientes con edades comprendidas entre los 10 y los 31 años (media 18 años), pertenecientes a la cohorte de pacientes de Berlín, con una edad media al diagnóstico de 9 días y una dosis inicial de LT4 de 12,8 µg/kg/día (inicio más precoz y a dosis más altas)<sup>298</sup>. A diferencia del estudio de Oerbeck, no se encontraron diferencias significativas en el CI global en los pacientes con HC respecto a la población control (102,98 puntos frente a 99,19), a pesar de que las dosis altas se asociaron a mayor presencia de episodios de sobretratamiento. De forma similar, el grupo de Albert *et al*, en 2013, no encontró diferencias en el CI ni en el desarrollo motor a los 9 años en pacientes con HC tratados de forma precoz y dosis altas (10 – 15 µg/kg/día) respecto a sus hermanos<sup>299</sup>.

Estos resultados discordantes pueden justificarse por varios motivos. En primer lugar, además de la dosis inicial de LT4, existen otros factores propios del HC y su tratamiento, como pueden ser la gravedad o los episodios de sobretratamiento e infratratamiento durante el seguimiento que experimenta cada paciente, que pueden influir en desarrollo neurocognitivo y para los que no existe un consenso acerca de cómo cuantificarlos, lo que dificulta las comparaciones. Además, la mayoría de los estudios están realizados con niños, que todavía no han completado su neurodesarrollo y por tanto, los resultados pueden variar, como ya se ha visto en algunas cohortes, a lo largo de la infancia o respecto a la edad adulta<sup>260, 275</sup>. Muchos estudios incluyen niños de diferentes edades, incluso con un amplio rango de edades o combinan resultados de niños y adultos<sup>298</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta son los métodos de valoración empleados, que no siempre exploran las mismas capacidades. Tampoco todos los estudios valoran de la misma forma la influencia de otros determinantes del desarrollo neurocognitivo, como puede ser el nivel socioeconómico de las familias. Otros factores que debemos tener en consideración son el número limitado de pacientes que se encuentran en la mayoría de estudios, que puede limitar la potencia estadística de los hallazgos, y los criterios de exclusión de los pacientes, que no son uniformes. Asimismo, los resultados obtenidos por los pacientes nacidos durante los primeros años de los programas de cribado tampoco serían aplicables a los que

obtendrán los niños nacidos en estos últimos años, tras el perfeccionamiento de los programas de detección precoz.

iii. Gravedad del hipotiroidismo

Los casos más graves de HC, caracterizados por la ausencia total de tejido tiroideo, los valores de T4T más bajos y el mayor retraso de la maduración ósea al diagnóstico, se han correlacionado con un CI más bajo<sup>248,295,300</sup>. Algunos autores han objetivado que el tratamiento precoz con dosis iniciales de LT4 más altas ha disminuido o incluso eliminado las diferencias en el CI en función de la gravedad del hipotiroidismo<sup>270,294</sup>.

iv. Concentraciones de TSH y T4 sérica durante los primeros años de vida

El desarrollo del SNC precisa unas concentraciones adecuadas de hormonas tiroideas durante los tres primeros años de vida, por lo que niveles bajos de hormonas tiroideas durante estos meses pueden provocar un daño cerebral irreversible. Niveles de TSH elevados (mayores de 15  $\mu$ U/ml) de forma repetida se han asociado a un peor rendimiento escolar<sup>295</sup>, de ahí que sea fundamental la monitorización estrecha de estos pacientes durante los tres primeros años de vida. Pero no sólo el infratratamiento es perjudicial, si no que los episodios de sobretatamiento pueden asociarse igualmente a un deterioro cognitivo<sup>102,273-275</sup>, aunque este hallazgo no ha sido confirmado por otros autores<sup>272,298</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 2.1. Justificación

Los programas de detección precoz de HC en los recién nacidos se introdujeron en 1974<sup>236</sup>, convirtiéndose poco después en uno de los programas de medicina preventiva con mayor impacto en la salud pública<sup>115,237</sup>. En la etapa previa al cribado neonatal, los pacientes con HC eran diagnosticados en función de la clínica, por lo que el diagnóstico era tardío, habitualmente después de los 3 meses de vida, y el CI 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 discapacidad intelectual, como refleja la Tabla 3.

Tabla 3. Impacto de los programas de cribado neonatal del HC sobre su prevalencia y el pronóstico neurocognitivo (adaptado de Van Vliet G y Deladoey J, *Endocr Dev* 2014)<sup>262</sup>.

|                       | Antes del cribado | Después del cribado |
|-----------------------|-------------------|---------------------|
| Prevalencia           | 1 : 6500          | 1 : 2500            |
| CI medio              | 86                | 105                 |
| Pacientes con CI < 70 | 8 – 27%           | < 1%                |

La instauración de los programas de detección precoz supuso un importante avance, adelantando de forma sustancial la edad media al diagnóstico y permitiendo el inicio del tratamiento sustitutivo de forma precoz<sup>121,237</sup>. El CI medio pasó de 86 a 105 puntos y el porcentaje de niños con discapacidad intelectual grave descendió hasta ser prácticamente nulo<sup>246</sup>. El primer estudio realizado con pacientes que habían recibido tratamiento con LT4 de forma precoz gracias a los programas de cribado se publicó en 1981 y sugería que la deficiencia intelectual de los pacientes con HC había sido totalmente superada mediante el tratamiento precoz con LT4<sup>301</sup>. Sin embargo, a pesar de la notable mejoría observada en el CI, posteriormente se observó que los pacientes con HC todavía presentaban algunas deficiencias respecto a la población general, especialmente en los casos de hipotiroidismo más grave<sup>248,302</sup>. Surgió entonces una intensa búsqueda de la optimización terapéutica de estos pacientes, con el objetivo de que alcancen un desarrollo neurológico normal. Los principales aspectos que se modificaron fue 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 tanto la infradosificación como la sobredosificación del tratamiento sustitutivo.

El primer punto ha sido superado gracias al perfeccionamiento de los programas de detección precoz, que ha permitido que la edad de inicio de tratamiento sea cada vez más

temprana, de modo que mientras que en los primeros años de los programas de cribado el diagnóstico medio se realizaba a los 23-30 días, en la actualidad se realiza habitualmente en la segunda semana de vida (media 9 días)<sup>299</sup>. La edad de inicio del tratamiento, uno de los principales determinantes del pronóstico neurocognitivo de los pacientes con HC en la era pre-cribado neonatal, es ahora tan precoz y en un rango tan estrecho, que el impacto de los discretos adelantos diagnósticos en los últimos años ya no ha podido ser demostrado estadísticamente<sup>246</sup>.

El segundo punto, la dosis inicial de LT4, continúa siendo motivo de controversia. Al comienzo de los programas, en los años 70 y 80, la dosis habitualmente utilizada era 5 – 6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ <sup>301</sup>. Con estas dosis la concentración de T4 no superaba 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  hasta pasados 1 - 3 meses y la TSH tampoco se normalizaba hasta pasados varios meses<sup>302</sup>. En 1989 el grupo de Fisher propuso el empleo de dosis más altas, 10 – 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , con lo que conseguían que los pacientes alcanzaran el eutiroidismo con mayor rapidez<sup>303</sup>. Poco después esta hipótesis fue confirmada por otros grupos, que empleando dosis de 10 – 14  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  lograban normalizar los niveles de T4T y T4L a la semana de tratamiento, restaurando el eutiroidismo clínico y bioquímico de forma efectiva y segura<sup>304</sup>. En 1993 la AAP publicó la primera guía en la que se recomendaba iniciar el tratamiento del HC con dosis de 10 – 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de LT4<sup>305</sup>. Desde entonces han surgido dos puntos fundamentales de debate, con resultados dispares en la literatura. En primer lugar, si las dosis elevadas de LT4 logran eliminar las diferencias en el desarrollo cognitivo de los pacientes con HC, especialmente las formas graves, respecto a los controles (algunos autores encuentran todavía una diferencia en el CI de hasta 10 puntos respecto a los controles y sin embargo para otros el uso de dosis elevadas ha logrado eliminar esas diferencias)<sup>102,269,271,272,286,294,299</sup>. Por otro lado, el seguimiento de los pacientes con HC en los últimos años ha puesto de manifiesto que determinados pacientes presentan una disfunción cerebral mínima o defectos neurológicos sutiles, fundamentalmente problemas de conducta, alteraciones en la comprensión del lenguaje, la motricidad fina y la discriminación perceptomotora y visual<sup>102,260,273-275</sup>. La incógnita es si estos hechos son una consecuencia inevitable del hipotiroidismo fetal o pueden superarse mediante la optimización de la dosis inicial de LT4 y el seguimiento de estos pacientes. En concreto, se ha planteado el papel que juegan los episodios de sobretratamiento, ya que con el empleo de dosis altas de LT4 se han descrito valores elevados de T4L y suprimidos de TSH especialmente durante los primeros meses de vida, cuando el desarrollo cerebral está todavía en una fase crítica<sup>273,275,306</sup>. Surge, por tanto, la necesidad de valorar las consecuencias de las dosis iniciales altas de LT4 durante los primeros años de vida, así

como definir unas nuevas recomendaciones en cuanto a la dosis de LT4 durante el seguimiento, que permitan evitar tanto la sobredosificación como la infradosificación.

## **2.2. Objetivos**

### **2.2.1. Objetivo principal**

1. Describir la dosis de LT4 según edad cronológica en un grupo de pacientes con HC desde el diagnóstico hasta los siete años de vida y establecer si existen diferencias entre los diferentes grupos (agenesia tiroidea, tiroides ectópico y tiroides eutópico).

2. Estimar la dosis “óptima” de LT4, es decir, aquella que consigue que la mayor parte de los pacientes presenten valores de TSH y T4L en rango objetivo durante los siete primeros años de vida, de forma global y por grupos (agenesia tiroidea, tiroides ectópico y tiroides eutópico).

### **2.2.2. Objetivos secundarios**

1. Análisis de las características clínicas y analíticas al diagnóstico de los sujetos del estudio. Comparación entre los pacientes con tiroides eutópico, tiroides ectópico y agenesias.

- Características generales de la población estudiada:
  - o Antecedentes perinatales (edad gestacional, somatometría neonatal, parto).
  - o Antecedentes familiares de HC y otra patología tiroidea.
  - o Malformaciones asociadas.
- Valoración al diagnóstico:
  - o Morfología tiroidea.
  - o Edad al diagnóstico.
  - o Clínica. Asociación entre clínica y morfología tiroidea, valores de T4L y edad al diagnóstico.
  - o Valores de TSH en el programa de cribado así como TSH plasmática y T4L de confirmación.
  - o Pruebas de imagen realizadas.
  - o Análisis de las diferencias en cuanto a los valores de TSH y T4L, morfología tiroidea y dosis inicial de LT4 en función de la gravedad del hipotiroidismo.

2. Valoración antropométrica de los pacientes durante los primeros siete años de vida.
3. Análisis de los valores de TSH y T4L durante el seguimiento y los episodios en los que se encontraron por debajo o por encima de los objetivos establecidos.
4. Describir las modificaciones en la dosis de LT4 durante el seguimiento.

# **3. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**



## **3. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **3.1. Diseño y población de estudio**

#### **3.1.1. Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio descriptivo observacional, de carácter retrospectivo.

#### **3.1.2. Población de estudio**

La población de estudio fue la cohorte de los recién nacidos diagnosticados de HC detectados por el Programa de Detección Precoz de Metabolopatías de la Comunidad de Madrid entre los años 2000 y 2012.

#### **3.1.3. Selección de pacientes**

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Recién nacidos detectados por el Programa de Detección Precoz de HC de la Comunidad de Madrid en el periodo 2000 – 2012.
- Diagnóstico de HC confirmado y con controles posteriores según protocolo en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de HC, Sección de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

Los criterios de exclusión fueron:

- Mala adherencia al régimen de seguimiento o tratamiento del programa.
- Traslado a otro centro de seguimiento antes de los 12 meses de vida.
- Recién nacidos prematuros de menos de 35 semanas de edad gestacional. Debido a que el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo en el recién nacido prétermino es inmaduro, en los recién nacidos pretérmino se sigue un protocolo de detección de alteraciones tiroideas diferentes, que incluye la determinación de TSH y T4T de forma seriada a las 48 horas y a las 2 y las 4 semanas de vida.
- Tratamiento con formulación de LT4 en suspensión oral. En el Programa de Detección Precoz de la Comunidad de Madrid el tratamiento de elección son los comprimidos de

LT4, siguiendo las recomendaciones actuales y dado que en España no se encuentra comercializada la presentación en gotas.

- Existencia de comorbilidades causantes de retraso mental.

### 3.1.4. Variables de estudio

Las variables cuantitativas continuas recogidas fueron:

- Edad (meses)
- Peso (kg) y talla (cm). Z-score de peso y talla.
- Dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{día}$  y  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ).
- Valores de TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ).
- Valores de T4L (ng/dl). En noviembre de 2007 se produjo un cambio en la técnica analítica con modificación del intervalo de referencia (en adultos pasó de 0,8 – 2,0 a 0,6 – 1,4 ng/dl). Esto hace que los valores obtenidos antes y después de dicha fecha no puedan ser comparados entre sí directamente, dificultando el análisis. Por ello, se realizó un proceso de cambio de escala normalizado para ajustar los valores previos a noviembre de 2007 al nuevo intervalo de referencia. De esta forma, los valores previos y posteriores a noviembre de 2007 pueden ser comparados directamente. La formula de cambio de escala es la siguiente<sup>307</sup>:

$$T4L_{escala\_nueva} = 0,6 + (T4L_{escala\_antigua} - 0,8) \cdot \frac{1,4 - 0,6}{2 - 0,8}$$

Las variables cualitativas fueron:

- Tipo de HC (eutópico permanente o transitorio, ectópico, agenesia, hemiagenesia)
- Gammagrafía con Tc<sup>99</sup>
- Ecografía tiroidea
- Sexo
- Antecedentes perinatales
- Antecedentes familiares de patología tiroidea
- Otras patologías asociadas

## 3.2. Material y métodos

### 3.2.1. Funcionamiento del Programa de Detección Precoz de HC y la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento de la Comunidad de Madrid

El Programa de Detección Precoz de HC de la Comunidad de Madrid se centraliza en el Laboratorio de Metabolopatías del Hospital General Gregorio Marañón así como en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento, en la que participa la Sección de Endocrinología Pediátrica, el Servicio de Medicina Nuclear, el Laboratorio de Bioquímica y el servicio de Radiología Infantil. Así mismo, se dispone del apoyo de servicios como Neonatología, Neuropediatría, Psicología y Rehabilitación, entre otros.

#### 3.2.1.a. Método empleado para el diagnóstico precoz y localización de los pacientes

El método empleado es la determinación de TSH en sangre capilar recogida en papel absorbente a las 48 horas de vida. Se consideran resultados positivos los que se sitúan por encima

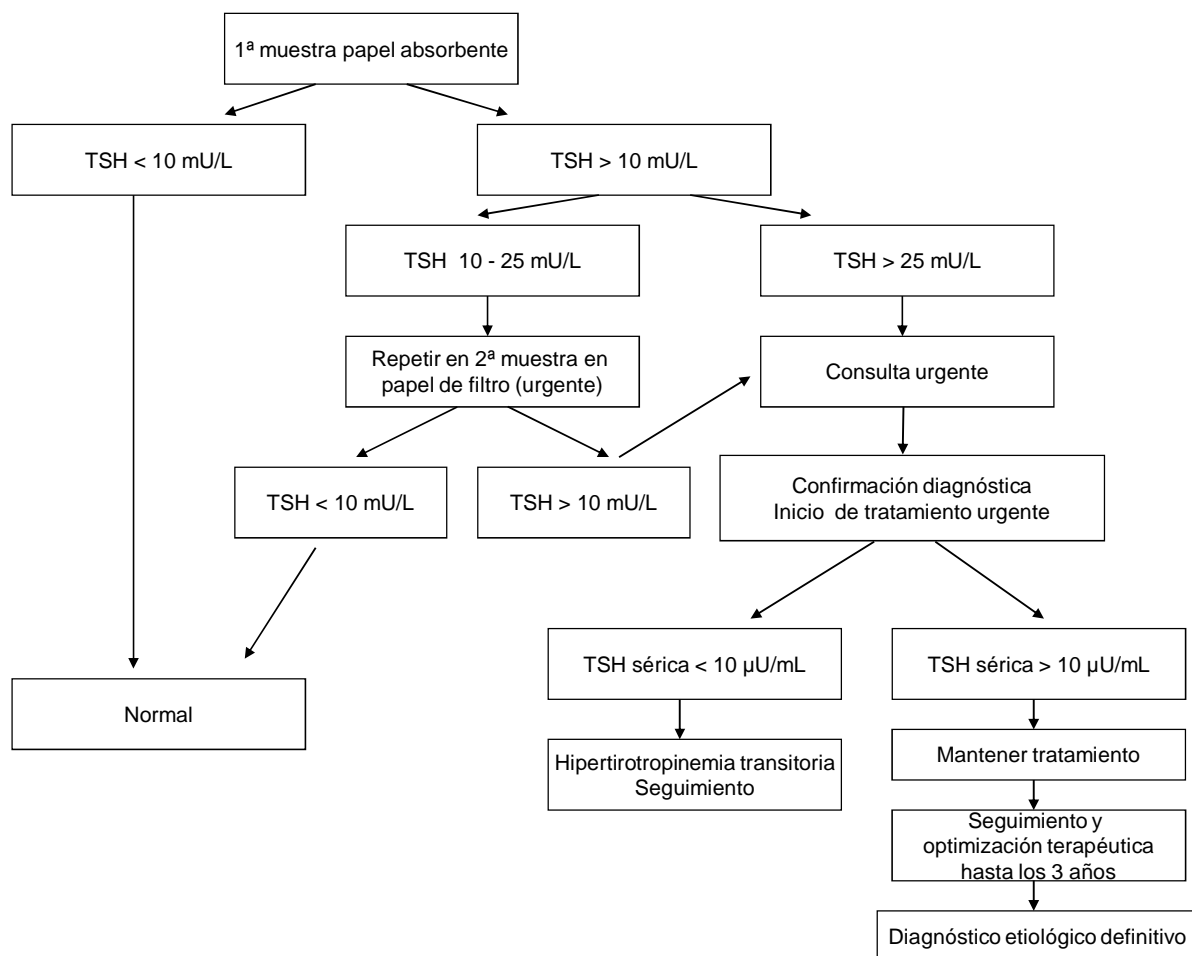


Figura 6. Algoritmo de actuación del Programa de Detección Precoz.

de 10  $\mu\text{UI/ml}$ . En estos casos se determina de forma complementaria la T4T. Los recién nacidos que presentan valores significativamente elevados de TSH en la primera determinación o persistentemente elevados en una segunda determinación son localizados telefónicamente para que acudan a la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento en un plazo máximo de 24 horas, aunque habitualmente es en el mismo día (Figura 6).

### **3.2.1.b. Evaluación y seguimiento de los pacientes con resultado positivo en el programa de cribado**

En la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento se realiza una valoración clínica y analítica urgente. En esta primera visita la sistemática consiste en realizar una historia clínica completa, personal y familiar, incluyendo la posible utilización de productos yodados, y una exploración física rigurosa en la que se evalúan los signos previamente descritos de HC y el desarrollo neurológico. A continuación se realiza una extracción de sangre periférica para determinar T4L, TSH y tiroglobulina, así como las determinaciones analíticas que se crean necesarias en función de los datos aportados durante la entrevista con los padres o por la exploración física (anticuerpos antitiroideos, bilirrubina total y directa, etc). Una vez realizada la extracción de sangre, se acompaña al recién nacido y su familia al Servicio de Medicina Nuclear, en el que se realiza la gammagrafía tiroidea, en el mismo día. Con estos datos uno de los médicos de la Unidad, en función del peso, la sospecha diagnóstica y la gravedad del HC, pauta la dosis de LT4 y explica a la familia el diagnóstico así como la pauta de tratamiento y seguimiento. La primera dosis de LT4 oral es administrada por el personal sanitario de la Unidad de Seguimiento, explicando el método a la familia. Durante el primer año de vida se recomienda a las familias que administren la dosis de LT4 de forma vespertina, mientras que a medida que los pacientes crecen el horario de la toma se modifica si es necesario para lograr la mayor adherencia terapéutica en función de las preferencias de cada familia. La LT4 se administra en todos los casos en forma de comprimido de levotiroxina sódica y la posología se ajusta de 12,5 en 12,5  $\mu\text{g}$  (posibilidad de división de la presentación de LT4 empleada).

Posteriormente el seguimiento se realiza con una visita a las 48 horas, para control clínico del recién nacido, asegurar la adecuada adhesión al tratamiento y para resolución de posibles dudas. La siguiente revisión se establece aproximadamente a los quince días, en la que además de la valoración clínica se realiza la primera determinación analítica de TSH y T4L tras el inicio de tratamiento. Continúan con revisiones mensuales hasta los seis meses de edad, cada dos meses hasta el año de edad, cada tres o cuatro meses hasta los tres años y posteriormente cada seis meses. En cada revisión se determina la somatometría (peso y talla, y perímetro craneal 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 (TSH y T4L). La extracción analítica se realiza en la primera mitad de la mañana, por lo que si los pacientes realizan la toma de la LT4 por la mañana se indica que el día de la extracción no tomen la medicación hasta realizada la analítica. Si la toma de la LT4 se realiza de forma vespertina no se realiza ningún cambio. El resultado de la analítica se valora a las 48 horas y en caso de ser necesario un ajuste de dosis se contacta telefónicamente con la familia del paciente de forma inmediata. Cada vez que se realiza una modificación de la pauta terapéutica se realiza una determinación analítica (TSH y T4L) a las 4 semanas para comprobar que la modificación de la dosis ha sido adecuada o modificar nuevamente la pauta en caso de no serlo.

Aproximadamente a los 3 años de edad se realiza una reevaluación diagnóstica en los pacientes con tiroides eutópico e indicación de reevaluación, para distinguir los casos permanentes de los transitorios. Se suspende el tratamiento durante 30 días y se realiza una determinación analítica y una prueba de imagen si necesario (preferentemente ecografía). En caso de elevación de TSH  $> 15 \mu\text{UI/ml}$  se considera un HC permanente y se reinicia el tratamiento. Si la función tiroidea es normal o en valores de hipertirotropinemia se mantienen revisiones periódicas.

En todas las revisiones se realiza además una valoración del desarrollo psicomotor así como cuando inician la escolarización se investiga sobre la adaptación y el rendimiento escolar. En caso de detectarse alguna posible anomalía son derivados a la consulta de Neuropediatría o Psicología clínica para valoración. A partir de los 7 años se ofrece a las familias la posibilidad de una evaluación psicométrica llevada a cabo por la sección de Psicología Clínica, en la que se incluye el cálculo del CI mediante el Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R). Esta escala nos permite obtener un CI global, en base a 12 apartados, de los cuales 6 que valoran el CI verbal y 6 el manipulativo. Se considera una inteligencia media cuando la puntuación total se encuentra entre 85 y 115 (media  $\pm 1$  SDS).

### **3.2.2. Recogida de datos sociodemográficos y clínicos**

La recogida de datos se realizó de forma retrospectiva, mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes, completando la hoja de recogida de datos.

En la visita inicial constan los datos referentes a los antecedentes perinatales y los antecedentes de enfermedad tiroidea, que se actualizan en las visitas posteriores en caso de ser

necesario, así como la exploración física inicial y los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas y la dosis inicial de LT4.

En las visitas sucesivas se recogen datos relativos a la evolución clínica, la dosis actual de LT4 y la adherencia terapéutica referida por la familia. Asimismo se recoge la somatometría, la exploración física y los resultados de determinaciones analíticas así como posibles cambios en la dosis de LT4.

### **3.2.3. Datos auxológicos**

#### **3.2.3.a. Peso**

En los menores de 10 kg se determinó mediante báscula electrónica (Bascula Secca®) con un rango de lectura de 0,1 a 15 kg y una precisión de 10 g. El paciente debe ser colocado en decúbito supino o en sedestación.

En los mayores de 10 kg se empleó la báscula electrónica (Bascula Secca®), con un rango de lectura de 0 a 120 kg y una precisión de 100 g. El paciente se debe colocar en bipedestación.

#### **3.2.3.b. Longitud / Talla**

En los menores de 2 años se determinó la longitud mediante tallímetro rígido no extensible en posición horizontal. La medición se realizó con dos exploradores, colocando al niño en decúbito supino sobre la tabla horizontal, un explorador sujeta la cabeza del niño al soporte y el otro extiende las rodillas del niño a la vez que desplaza el soporte móvil hasta ajustarlo a las plantas de los pies, efectuando la lectura. El rango de lectura es de 0 a 90 cm con una precisión de 0,5 cm.

En mayores de 2 años se determinó la talla mediante el tallímetro de Harpenden (Holtain Ltd., Crymmych, Pembrokeshire, Wales, UK). El rango de lectura es de 60 a 210 cm con una precisión de 0,1 cm.

#### **3.2.3.c. Z-score**

El cálculo del Z-score de peso y talla se realizó empleando los datos del Estudio Español de Crecimiento 2010<sup>308</sup>.

### **3.2.4. Dosis de LT4**

Se calculó la dosis diaria por kg de peso, para lo cual se tomó la dosis diaria en  $\mu\text{g}$  en cada visita y se dividió por el peso de esa visita. En caso de las modificaciones de tratamiento que precisaron un control analítico adicional a las 4 semanas, en los casos en los que no se disponía

de peso en dicho momento, éste se estimó mediante interpolación en función del Z-score de peso en las revisiones inmediatamente anterior y en la inmediatamente posterior teniendo en cuenta el tiempo transcurrido entre ellas.

### **3.2.5. Extracción y procesamiento de las muestras**

#### **3.2.5.a. Sangre capilar**

Esta toma de muestra está incluida en el Programa de Detección Precoz al que son sometidos todos los recién nacidos de la Comunidad de Madrid. Desde 2011 se realiza una única extracción de sangre de talón a las 48 horas de vida, en la que además del HC se investigan otras enfermedades (fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, hemoglobinopatías, fibrosis quística y otras enfermedades metabólicas incluidas en el cribado neonatal ampliado). Previamente se realizaban 2 tomas de sangre capilar, la primera a las 48 horas de vida y que se utilizaba para el cribado del HC, y una segunda entre el quinto y el octavo día de vida para otras enfermedades.

La extracción de las muestras de sangre se realiza sobre papel absorbente (Whatman® 903, según las normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards*), de forma estandarizada<sup>309</sup>. Se pincha con una lanceta estéril en uno de los laterales del talón del recién nacido y se deja que la sangre que sale de la herida forme una gota gruesa. Por aproximación a la superficie de la gota de sangre se impregnan los círculos del cartón cromatográfico. Cada círculo debe impregnarse con una sola gota de sangre, para asegurar una distribución regular de los hematíes y del plasma en el soporte de papel. La gota de sangre debe traspasar al otro lado del papel absorbente. Se deja secar la tarjeta durante al menos una hora, en horizontal, a temperatura ambiente (15 - 22°C) y se remite al laboratorio.

#### **3.2.5.b. Sangre venosa**

Para la determinación analítica de la función tiroidea en la confirmación diagnóstica y el seguimiento se obtienen muestras de sangre venosa, por venopunción, en tubos de vidrio seco (volumen extraído: 2 ml). Los tubos se mantienen a temperatura ambiente hasta su centrifugación (10 minutos a 3500 rpm) en las horas siguientes a la extracción.

### 3.2.6. Determinaciones analíticas

#### 3.2.6.a. TSH capilar

La determinación de TSH capilar se realizó mediante inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFLIA<sup>®</sup>, Wallac Oy, Turku, Finlandia). La sensibilidad analítica es de 2  $\mu\text{UI/mL}$ , con una precisión intraanálisis próxima al 6%.

#### 3.2.6.b. TSH plasmática

La determinación de la TSH plasmática se realizó mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de TSH en suero y plasma comercializado (ensayo Access Immunoassay Systems HYPERSensitive hTSH / Fast hTSH, Beckman Coulter Inc). Este ensayo permite obtener resultados de tercera generación (HYPERSensitive hTSH: sensibilidad de 0,01 – 0,02  $\mu\text{UI/ml}$  con un coeficiente de variación interensayo  $\leq 20\%$ ), y/o segunda generación (Fast hTSH: sensibilidad 0,1  $\mu\text{UI/ml}$ , con un coeficiente de variación interensayo  $\leq 20\%$ ). Para la determinación de tercera generación son necesarios 110  $\mu\text{l}$  de muestra (suero), mientras que para el ensayo de segunda generación se utilizan 55  $\mu\text{l}$ . Todas las determinaciones se realizaron mediante el ensayo HYPERSensitive hTSH excepto en los que la muestra fue insuficiente, en cuyo caso se empleó el ensayo de segunda generación (Fast hTSH). Se trata de un ensayo inmunoenzimático de dos posiciones (“sándwich”). Los resultados se expresan en  $\mu\text{UI/mL}$ .

Las muestras pueden ser medidas dentro del intervalo definido por el límite de sensibilidad funcional y el valor del calibrador del mayor concentración (si la muestra contiene una cantidad superior se expresa  $>100 \mu\text{UI/ml}$ ). Los intervalos de referencia de HYPERSensitive hTSH y Fast hTSH son equivalentes. El rango de referencia en adultos es 0,5 – 4,5  $\mu\text{UI/ml}$ .

La sensibilidad del ensayo HYPERSensitive hTSH es de 0,01 – 0,02  $\mu\text{UI/ml}$ , la precisión intraanálisis tiene un coeficiente de variación para una concentración de 0,028  $\mu\text{UI/mL}$  del 12,3%, para una concentración de 0,048  $\mu\text{UI/ml}$  del 10% y para una concentración de 0,084  $\mu\text{UI/mL}$  del 4,8%. El coeficiente de variación interanálisis tiene un coeficiente de variación de 13%, 7,3% y 4,4%, respectivamente.

La sensibilidad del ensayo Fast hTSH es de 0,1  $\mu\text{UI/ml}$ , la precisión intraanálisis tiene un coeficiente de variación para una concentración de 0,032  $\mu\text{UI/ml}$  del 9,4%; para una concentración de 0,054  $\mu\text{UI/ml}$  del 7,7% y para una concentración de 0,090  $\mu\text{UI/ml}$  del 4%. El coeficiente de variación interensayo tiene un coeficiente de variación de 12,9%, 10,5% y 4,7%, respectivamente.

### 3.2.6.c. T4L plasmática

La determinación de la T4L plasmática se realizó mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas comercializado (ensayo Access Immunoassay Free T4, Beckman Coulter Inc). Se trata de un análisis enzimático de dos pasos, para la determinación cuantitativa de los niveles de tiroxina en suero o plasma. El volumen de muestra requerido es de 30 µL.

Las muestras pueden ser medidas con precisión dentro del rango analítico comprendido entre el límite inferior de detección y el mayor valor del calibrador (aproximadamente 0,25 – 6,0 ng/dL). El rango de referencia en el laboratorio HGUGM en adultos es 0,6 – 1,4 ng/dl.

La sensibilidad analítica distinguible de cero con un grado de confianza del 95% es 0,1 ng/dL. La precisión intraanálisis tiene un coeficiente de variación para una concentración de 0,46 ng/dL del 4,4%; para 0,76 ng/dL del 2,12%; para 2,04 ng/dl del 2,74% y para 4,27 ng/dL del 1,82%. El coeficiente de variación interensayo tiene un coeficiente de variación de 8,08%, 4,47%, 3,34% y 4,71%, respectivamente.

Previamente a noviembre de 2007 la determinación de T4L se realizó mediante electroquimioluminiscencia mediante el Modular Analytics (módulo E170) de Roche Diagnostics®. La sensibilidad analítica para T4L era de 0,023 ng/dl. El coeficiente de variación intraanálisis para concentraciones de 1,16, 1,39 y 2,79 ng/dl era del 2,7, el 2,6 y el 3,6%, respectivamente. El intervalo de referencia empleado en el laboratorio HGUGM para adultos era 0,8 – 2,0 ng/dl.

### 3.2.7. Valores de TSH y T4L objetivo del tratamiento

Los objetivos de tratamiento marcados por la AAP y la ESPE son lograr la normalización de la T4L/T en dos semanas y de la TSH al mes de iniciado el tratamiento y posteriormente mantener la T4L en el rango superior de la normalidad y la TSH en rango normal<sup>115, 241</sup>. Sin embargo, el establecimiento de unos valores objetivos para TSH y T4L en el tratamiento del HC de forma universal es complicado debido a la variabilidad entre las diferentes técnicas de medición, los laboratorios y las poblaciones estudiadas y la modificación de los valores de ambas hormonas durante los primeros años de vida, lo que dificulta posteriormente la realización de comparaciones entre los diferentes centros. Por ello, cada unidad de seguimiento debe establecer los valores objetivo en función de las condiciones propias de cada centro. En las Tablas 4 y 5 se presentan los valores de referencia de TSH y T4L en vigencia del laboratorio HGUHM durante el período de estudio. Recientemente se han publicado unos nuevos valores de referencia,

englobando los datos aportados por varios hospitales españoles, con la misma metodología y con una mayor estratificación en función de las edades y del estadio puberal (Tablas 6 y 7)<sup>310</sup>. Además en las Tablas 8 y 9 se presentan los valores de referencia obtenidos por un laboratorio holandés con la misma técnica (diferente inmunoensayo comercial), para que pueda observarse la variabilidad entre unos y otros.

Tabla 4. Valores de referencia de TSH empleados en el laboratorio HGUGM durante el período de estudio (método: quimioluminiscencia)

| Edad                | TSH (μUI/ml) |
|---------------------|--------------|
| Nacimiento – 5 días | 0,90 – 22,00 |
| 5 días – 1 mes      | 0,55 – 12,55 |
| 1 mes – 6 años      | 0,45 – 7,00  |
| 6 – 20 años         | 0,36 – 5,50  |

Tabla 5. Valores de referencia de T4L empleados en el laboratorio HGUGM durante el período de estudio (método: quimioluminiscencia)

| Edad               | T4L(ng/dl) |
|--------------------|------------|
| Nacimiento – 1 mes | 0,6 – 1,7  |
| 1 mes – 1 año      | 0,6 – 1,5  |
| 1 año – 20 años    | 0,6 – 1,4  |

Tabla 6. Valores de referencia de TSH, obtenidos a partir de los datos de varios hospitales españoles (método: quimioluminiscencia)<sup>310</sup>

| Edad             | TSH (μUI/ml) |
|------------------|--------------|
| Tanner I         |              |
| Sangre de cordón | 0,21 – 17,19 |
| 3 días           | 1,68 – 11,40 |
| 4 – 30 días      | 0,01 – 3,48  |
| 1 – 6 meses      | 0,01 – 8,80  |
| 6 meses – 4 años | 0,01 – 5,50  |
| 4 – 7 años       | 0,57 – 4,13  |
| 7 – 10 años      | 0,41 – 3,67  |
| 10 – 14 años     | 0,00 – 4,51  |
| Tanner II        | 0,14 – 4,10  |
| Tanner III       | 0,35 – 3,53  |
| Tanner IV-V      | 0,35 – 4,47  |

Tabla 7. Valores de referencia de T4L, obtenidos a partir de los datos de varios hospitales españoles (método: quimioluminiscencia)<sup>310</sup>

| Edad               | T4L(ng/dl)  |
|--------------------|-------------|
| Tanner I           |             |
| - Sangre de cordón | 0,77 – 1,83 |
| - 3 días           | 1,69 – 4,00 |
| - 4 – 30 días      | 1,16 – 2,50 |
| - 1 – 6 meses      | 0,62 – 2,46 |
| - 6 meses – 4 años | 0,89 – 1,87 |
| - 4 – 7 años       | 0,96 – 1,86 |
| - 7 – 10 años      | 0,82 – 1,76 |
| - 10 – 14 años     | 0,75 – 1,85 |
| Tanner II          | 0,76 – 1,70 |
| Tanner III         | 0,66 – 1,60 |
| Tanner IV-V        | 0,76 – 1,49 |

Tabla 8. Valores de referencia de TSH (método: quimioluminiscencia)<sup>247</sup>

| TSH (μUI/ml)   | - 2 DE | - 1 DE | 0 DE | + 1 DE | + 2 DE |
|----------------|--------|--------|------|--------|--------|
| Día nacimiento | 2.43   | 3.84   | 6.44 | 11.75  | 24.03  |
| 1 día          | 1.90   | 3.21   | 5.54 | 9.76   | 17.58  |
| 2 días         | 1.40   | 2.61   | 4.64 | 7.94   | 13.10  |
| 3 días         | 0.94   | 2.03   | 3.75 | 6.25   | 9.65   |
| 4 días         | 0.60   | 1.48   | 2.85 | 4.63   | 6.82   |
| 1 semana       | 0.58   | 1.18   | 2.14 | 3.57   | 5.57   |
| 1 mes          | 0.58   | 1.18   | 2.14 | 3.57   | 5.57   |
| 6 meses        | 0.58   | 1.18   | 2.14 | 3.56   | 5.56   |
| 1 año          | 0.57   | 1.17   | 2.13 | 3.55   | 5.54   |
| 2 años         | 0.57   | 1.17   | 2.12 | 3.53   | 5.51   |
| 5 años         | 0.56   | 1.15   | 2.08 | 3.47   | 5.16   |
| 8 años         | 0.55   | 1.12   | 2.04 | 3.40   | 5.41   |
| 12 años        | 0.53   | 1.09   | 1.98 | 3.31   | 5.16   |
| 15 años        | 0.52   | 1.07   | 1.94 | 3.23   | 5.05   |
| 18 años        | 0.51   | 1.05   | 1.90 | 3.16   | 4.93   |

Tabla 9. Valores de referencia de T4L (método: quimioluminiscencia)<sup>247</sup>

| T4L (ng/dl) | -2 DE | -1 DE | 0 DE | 1 DE | 2 DE |
|-------------|-------|-------|------|------|------|
| Nacimiento  | 0,95  | 1,23  | 1,70 | 2,55 | 4,40 |
| 1 semana    | 0,96  | 1,24  | 1,69 | 2,47 | 4,10 |
| 1 mes       | 1,00  | 1,26  | 1,65 | 2,27 | 3,46 |
| 3 meses     | 1,05  | 1,27  | 1,58 | 1,58 | 2,87 |
| 6 meses     | 1,08  | 1,28  | 1,54 | 1,54 | 2,45 |
| 1 año       | 1,10  | 1,28  | 1,50 | 1,50 | 2,20 |
| 2 años      | 1,11  | 1,27  | 1,47 | 1,47 | 2,05 |
| 5 años      | 1,09  | 1,23  | 1,41 | 1,41 | 1,94 |
| 8 años      | 1,04  | 1,19  | 1,36 | 1,36 | 1,88 |
| 12 años     | 0,99  | 1,13  | 1,30 | 1,30 | 1,82 |
| 15 años     | 0,96  | 1,10  | 1,27 | 1,27 | 1,78 |
| 18 años     | 0,93  | 1,07  | 1,24 | 1,24 | 1,74 |

Por otro lado, se ha descrito una importante variabilidad interindividual en los valores de TSH y T4L de los pacientes con HC en situación de eutiroidismo, por lo que, en lugar de emplear los valores de referencia para la población sana, se ha propuesto fijar los objetivos de forma individualizada para cada paciente, determinando un estado de equilibrio en las concentraciones de T4L y TSH (“SSCs”) para cada paciente y definiendo los episodios de sobretratamiento e infratratamiento en función del SSCs individual<sup>277</sup>. En el caso de la T4L, el valor medio del estado de equilibrio definido por Bongers-Schokking es 1,69 ng/dl, con un rango 1,29 – 2,23 ng/dl y en el caso de la TSH 3,3 μU/ml, rango 0,9 – 5,7 μU/ml, aunque ellos lo que proponen es el cálculo de forma individual para cada paciente. El inconveniente principal de este método es que se basa en el cálculo de los valores medios una vez que el paciente alcanza niveles estables de ambas hormonas, y por tanto, precisa un periodo de seguimiento de varias semanas o meses en

cada paciente, por lo que no es útil en los primeros meses de seguimiento, que precisamente son los más críticos para el desarrollo cerebral.

En nuestro centro el objetivo se han fijado unos objetivos generales:

- TSH en el primer control analítico entre 0,50 y 10,00  $\mu\text{UI/ml}$  y posteriormente dentro del rango de referencia normal para su edad, evitando los valores de TSH suprimidos (por debajo de 0,05  $\mu\text{UI/ml}$ ).
- T4L en el rango superior de la normalidad y, en el caso de los menores de 3 años, se es permisivo con valores de T4L por encima del límite superior de la normalidad aunque próximos a él, siempre y cuando no existan síntomas ni signos clínicos de hipertiroidismo. Por tanto, en el primer control analítico el rango objetivo se ha fijado en 1,0 – 2,5 ng/dl; durante el primer año de vida en 1,0 - 1,8 ng/dl; entre el año y los 3 años en 1,0 - 1,7 ng/dl y a partir de los 3 años en 1,0 - 1,4 ng/dl.

### 3.2.8. Análisis estadístico

#### 3.2.8.a. Estudio descriptivo y comparaciones

El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y mediana y rango intercuartílico (percentil 25 – percentil 75) para las variables cuantitativas. En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal o próxima a la misma se indicaron además el valor de la media  $\pm$  desviación estándar. Para estudiar la distribución normal de las variables se aplicó la prueba de Kolmogor-Smirnov.

Para la comparación de las distintas variables entre los grupos se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas, dado que no pudo asumirse la normalidad en la mayoría de las variables cuantitativas. La comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney y entre más de dos grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis. En los casos en los que se detectaron diferencias significativas mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney de dos en dos grupos, acompañada de la corrección de Bonferroni, para detectar entre qué grupos se encontraron las diferencias. En los casos puntuales de comparación de variables cuantitativas que siguieron distribución normal se aplicaron para el contraste de hipótesis la prueba T de Student para dos muestras independientes y ANOVA o análisis de la varianza para la comparación de más de dos grupos.

La comparación de proporciones (variables cualitativas) se realizó mediante la prueba de Chi Cuadrado, con la corrección de Fisher cuando fue preciso.

Para analizar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas se realizó un análisis de correlación, el estadístico empleado fue la Rho de Spearman.

El análisis se realizó mediante el programa estadístico SPSS PC para Windows, versión 15.0. El nivel de significación estadística aceptado fue  $P < 0,05$ .

Para realizar el análisis estadístico los valores de TSH plasmática  $> 100 \mu\text{U/ml}$  y  $< 0,01 \mu\text{U/ml}$  se consideraron 100 y 0,01, respectivamente. Del mismo modo, los valores de T4L sérica  $< 0,1$  (únicamente presente en la analítica de confirmación diagnóstica en algunos casos) se sustituyeron por 0,1.

### **3.2.8.b. Cálculo de la dosis óptima**

Para determinar la posología óptima se utilizó el programa R<sup>®</sup>, versión 3.2. En primer lugar se obtuvo un modelo matemático de la cinética de la TSH y T4L en función de la dosis y la edad mediante el ajuste de los datos de nuestros pacientes con el paquete “lme4”, de forma global y para cada grupo diagnóstico principal (tiroides eutópico, tiroides ectópico y agenesia). Una vez obtenidos los modelos matemáticos se realizó la estimación de sus parámetros y se determinó la dosis óptima estableciendo como valores deseados de T4L aquellos situados en el punto medio del intervalo objetivo para cada edad y fijando un nivel de confianza del 90%.

### **3.2.9. Consideraciones éticas**

Se informó verbalmente y por escrito a los padres/tutores de los niños y se recogió un consentimiento informado.

Los datos fueron tratados con absoluta confidencialidad, en cumplimiento de la Ley Orgánica *Pacientes, materiales y métodos* 97 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Gregorio Marañón.



# **4. RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1. Estudio descriptivo general

Durante el período de estudio (años 2000–2012) 340 recién nacidos fueron diagnosticados de HC y se realizó seguimiento en la Unidad de Diagnóstico y Seguimiento del HGUGM. De ellos, cumplieron los criterios de inclusión 305 niños, los cuales fueron incluidos en el estudio. Los padres o tutores legales de los pacientes fueron informados, por el investigador principal y/o colaboradores, de las características y objetivos del estudio y aceptaron de forma voluntaria la participación en él.

#### 4.1.1. Características generales de la población estudiada

##### 4.1.1.a. Sexo

El número de pacientes de sexo femenino fue 189 (62,0%), mientras que de sexo masculino fueron 116 (38,0%).

##### 4.1.1.b. Antecedentes perinatales

En cuanto al tipo de parto, 174 pacientes (57,0%) habían nacido mediante un parto eutócico, 24 (7,9%) mediante un parto instrumental y 90 (29,5%) mediante cesárea.

En la Tabla 10 se reflejan la edad gestacional y la somatometría neonatal.

Tabla 10. Características neonatales

|                        | Media $\pm$ DE<br>(mediana; rango intercuartílico) | Z-score: Media $\pm$ DE<br>(mediana; rango intercuartílico) |
|------------------------|--|---|
| Edad gestacional (sem) | 39,7 $\pm$ 1,5<br>(40,0; 39,0 – 41,0)              | -   |
| Peso RN (g)            | 3278 $\pm$ 498<br>(3260; 2965 – 3640)              | 0,08 $\pm$ 1,11<br>(0,04; -0,73 a +0,79)                    |
| Longitud RN (cm)       | 49,6 $\pm$ 2,1<br>(50,0; 48,0 – 51,0)              | -0,06 $\pm$ 1,05<br>(0,04; -0,79 a +0,58)                   |

Como se muestra en la Figura 7, la edad gestacional fue inferior en el grupo de los tiroides eutópicos (39,3  $\pm$  1,7 semanas) respecto a los ectópicos (39,9  $\pm$  1,3,  $P = 0,002$ ) y las agenesias (40,0  $\pm$  1,4,  $P = 0,016$ ). Entre el grupo de las ectopias y las agenesias no se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el Z-score de peso ni de longitud al nacimiento entre los tres grupos.

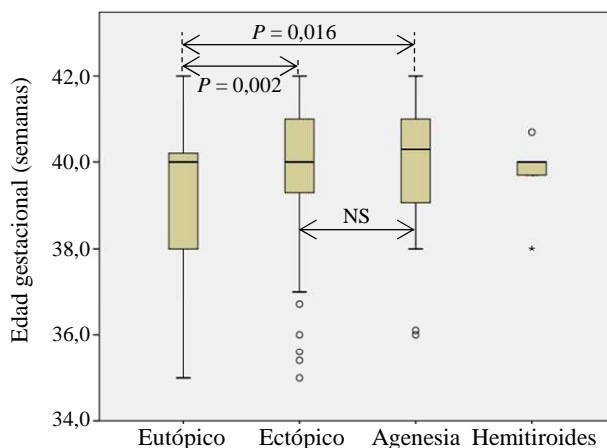


Figura 7. Edad gestacional en función de la morfología tiroidea.

Como muestra la Figura 8, se encontró una correlación directa entre los valores de TSH en papel absorbente y la edad gestacional e indirecta con la longitud al nacimiento. No se encontró correlación entre los valores de TSH en papel absorbente y el peso de recién nacido.

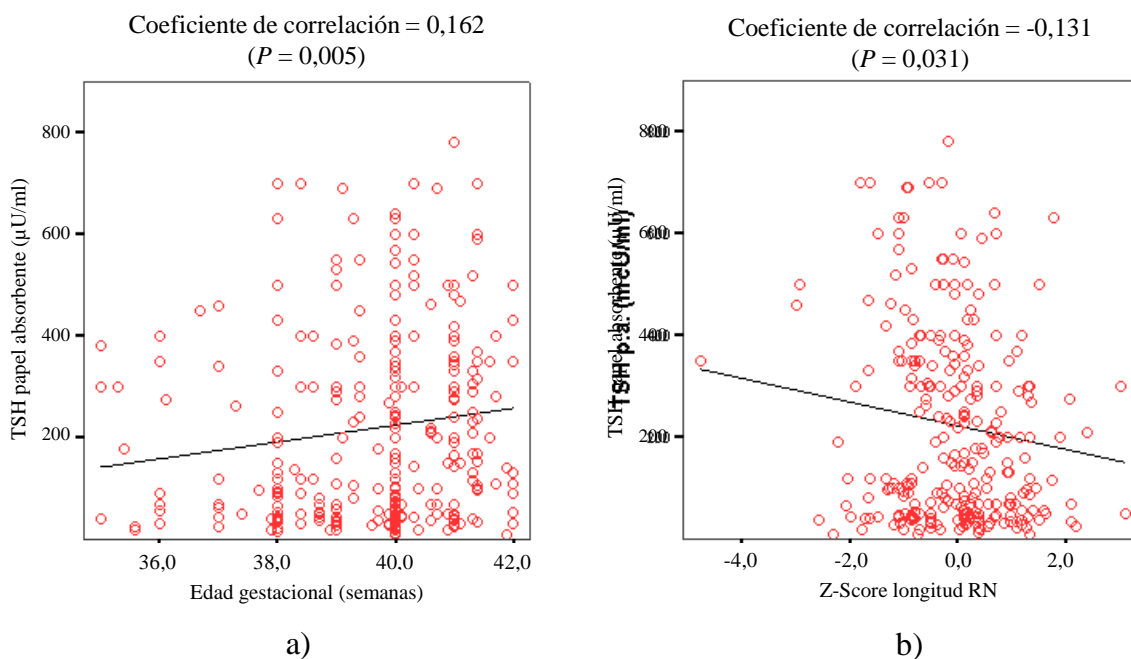


Figura 8. a) Correlación entre TSH en papel absorbente y edad gestacional; b) Correlación entre TSH en papel absorbente y Z-score de longitud de RN.

#### 4.1.1.c. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea

##### i. Antecedentes familiares de HC

Veintinueve pacientes (9,5%) presentaron antecedentes de HC (cualquier grado de parentesco). En 26 casos (86,2%) era un hermano el que presentaba HC (véase Tabla 11). Todos ellos presentaron un tiroides eutópico (15 transitorios, 9 permanentes y 2 no definidos). En

Tabla 11. Pacientes con antecedentes familiares de HC en uno o más hermanos

| Paciente índice                 | Familia            | Familiares con HC | HC familiares        | Madre: patología tiroidea                      |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--|
| Eutópico transitorio            | 1                  | 2 hermanos        | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 1                  | 2 hermanos        | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 1                  | 2 hermanos        | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 2                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 2                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 3                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 3                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 4                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 4                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 5                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo Ac negativos                    |
| Eutópico transitorio            | 5                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo Ac negativos                    |
| Eutópico transitorio            | 6                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 6                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Hipotiroidismo autoinmune                      |
| Eutópico transitorio            | 7                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Tiroidectomía por enfermedad de Graves-Basedow |
| Eutópico transitorio            | 7                  | 1 hermano         | Eutópico transitorio | Tiroidectomía por enfermedad de Graves-Basedow |
| Eutópico permanente             | 8                  | 1 hermano         | Eutópico permanente  | Hipotiroidismo Ac negativos                    |
| Eutópico permanente             | 9                  | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 9                  | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 10                 | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 11 (consanguíneos) | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 11 (consanguíneos) | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 12                 | 1 hermano gemelo  | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 12                 | 1 hermano gemelo  | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico permanente             | 13                 | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico pendiente reevaluacion | 14                 | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |
| Eutópico pendiente reevaluacion | 15                 | 1 hermano         | Eutópico permanente  | No   |

todos los casos hubo concordancia entre el tipo de HC (permanente o transitorio) entre el caso índice y el presentado por sus hermanos. En todos los casos que presentaron HC transitorio, la madre presentaba una alteración de la función tiroidea (en todos los casos autoinmunidad tiroidea excepto en una pareja de hermanos cuya madre presentaba hipofunción tiroidea con anticuerpos anti-tiroideos negativos). Sin embargo, los casos con HC permanente no presentaban antecedente de patología tiroidea en la madre, excepto en una familia (nº 8) en la que la madre presentaba hipofunción tiroidea con anticuerpos negativos.

Los 3 casos restantes en los que el antecedente no era un hermano fueron:

- Un caso de HC eutópico permanente cuyo antecedente fue la madre, que presentaba un HC sublingual.
- Un caso de HC eutópico permanente con antecedente de HC eutópico en un primo.
- Un caso de HC sublingual con antecedente de HC en 2 tías paternas (familia natural de Ecuador, no se pudo indagar el tipo de HC de las tías).

ii. Antecedentes de enfermedad tiroidea (diferente a HC) en familiares de primer grado

Existían antecedentes de enfermedad tiroidea (diferente a HC) en familiares de primer grado en 35 pacientes (4 agenesias, 13 sublinguales, 11 eutópicos permanentes, 4 eutópicos transitorios y 3 eutópicos pendientes de reevaluación). No se contabilizaron en este grupo los que presentaron antecedente de HC en un hermano y otro tipo de enfermedad tiroidea en la madre (16 pacientes, reflejados en el apartado previo). En dos casos el antecedente era un hermano (1 caso de hipertiropinemia transitoria y 1 caso de tiroidectomía por nódulo tiroideo).

En los restantes 33 pacientes era la madre la que presentaba antecedentes de patología tiroidea, la alteración más frecuente fue el hipotiroidismo y recibían tratamiento con LT4 la mayoría (28, el 84,8%):

- Hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo: 28 pacientes (autoinmune 8 pacientes, secundario a tiroidectomía por bocio 1 paciente, hipotiroidismo gestacional con antiTPO y antiTG negativos 4 pacientes, no filiado en 15 pacientes)
- Hipotiroidismo subclínico sin tratamiento: 1 paciente.
- Nódulos tiroideos con normofunción tiroidea: 1 paciente.
- Enfermedad de Graves-Basedow: 2 pacientes (un caso sin tratamiento durante la gestación y otro recibió tiamazol).

- Hipertirodismo subclínico (autoanticuerpos negativos): 1 paciente.

En 6 casos el diagnóstico materno fue posterior al del recién nacido.

Sólo un caso refería antecedente de patología tiroidea en el padre, un hipertirodismo tratado en la infancia, y la madre también presentaba patología tiroidea.

#### **4.1.1.d. Consanguinidad**

Se encontraron 6 casos con antecedente de consanguinidad entre los padres, 4 casos de etnia gitana (pertenecientes a 3 familias), una familia natural de Marruecos y otra de Bolivia. Todos los casos se trataron de tiroides de localización eutópica con hipotiroidismo primario permanente.

#### **4.1.1.e. Malformaciones asociadas**

Se encontraron malformaciones asociadas en 23 pacientes (7,5%), la mayoría cardiopatías o malformaciones nefrourológicas. Una paciente fue etiquetada de síndrome blefaro-queilo-odóntico (MM119580), presentaba fisura labio-palatina unilateral completa, euribeflaron, quiste dermoide en la cola de la ceja, displasia ectodérmica, hipoacusia bilateral mixta de predominio neurosensorial, hipernefroma, hipermetropía y un HC con agenesia tiroidea.

Tipo de malformaciones:

- 9 cardiopatías (3,0%): 2 tetralogías de Fallot (2 agenesias tiroideas), 1 transposición de grandes vasos (tiroides eutópico transitorio), 2 comunicaciones interauriculares (1 tiroides eutópico permanente y 1 ectopia), 3 comunicaciones interventriculares (1 ectopia y 2 agenesias), 1 estenosis pulmonar leve que asociaba un foramen oval permeable (1 agenesia). Además una portadora de una mutación en el gen LMNA-NM 170707.2 c1129>TR377C, cuyo padre era portador de un trasplante cardiaco por haber desarrollado miocardiopatía dilatada (herencia autosómica dominante).
- 7 nefro-urológicas (2,3%): 1 agenesia renal, 1 hipoplasia renal unilateral, 1 ectasia piélica bilateral, 2 ectasias piélicas unilaterales, 2 hipospadias.
- 3 casos de hipoacusia (1,0%): 1 de transmisión por hipoplasia CAE y cavidad timpánica izquierdos con agenesia del martillo (asociaba apéndices preauriculares), 1 hipoacusia neurosensorial (asociada a HC sublingual) y 1 hipoacusia mixta en el contexto de síndrome blefaro-queilo-odóntico.

- 2 malformaciones labio-palatinas (0,7%): 1 labio leporino bilateral con fisura palatina (HC eutópico transitorio) y otro caso de fisura labio-palatina unilateral completa en el contexto del síndrome blefaro-queilo-odóntico.
- 2 traumatológicas (0,7%): 1 pies zambos bilaterales, 1 pie zambo unilateral.
- 1 polidactilia de la mano derecha (0,3%).

#### 4.1.1.f. Pacientes excluidos

Los 35 pacientes que no se incluyeron en el estudio fueron excluidos por los siguientes motivos:

- Mala adhesión al protocolo de seguimiento y tratamiento (9 pacientes).
- Traslado de centro de seguimiento (15 pacientes, por traslados a otras Comunidades Autónomas o países).
- RN pretérmino menor de 35 semanas de edad gestacional (6 pacientes).
- Tratamiento con LT4 en suspensión oral (1 paciente).
- Retraso mental (4 pacientes). De ellos:
  - o 1 caso de trisomía 21 (tiroides eutópico).
  - o 1 caso que presentaba un defecto congénito de la glicosilación debido a la deficiencia en la proteína fosfomanomutasa 2 (MUT T237M -c.710c>T y F157S -c.470T>C) (tiroides eutópico).
  - o 1 caso de trastorno generalizado del desarrollo con una displasia cortical focal frontal izquierda en la resonancia magnética (tiroides eutópico).
  - o 1 caso de retraso mental leve con antecedente de hipoxia perinatal (tiroides eutópico).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo ni la edad al diagnóstico respecto a los incluidos. En cuanto al diagnóstico, el número de tiroides eutópico fue significativamente mayor en el grupo de pacientes excluidos (65,7 frente a 40,7%,  $P = 0,005$ ) y el de ectopias inferior (17,1% frente a 45,6%,  $P = 0,001$ ).

## 4.1.2. Valoración al diagnóstico

### 4.1.2.a. Morfología tiroidea

Los pacientes fueron clasificados según la morfología y localización de la glándula tiroidea en:

- HC con tiroides eutópico: 124 (40,6%), de los cuales 72 (58,1%) eran de sexo masculino y 52 (41,9%) de sexo femenino. De ellos 72 (58,1%) fueron permanentes, 37 (29,8%) transitorios y 15 (12,1%) pendientes de reevaluación (menores de 3 años).
- HC con tiroides ectópico: 139 (45,6%), de los cuales 31 (22,3%) eran de sexo masculino y 108 (77,7%) de sexo femenino.
- HC con agenesia tiroidea: 36 (11,8%), de los cuales 11 (30,6%) eran de sexo masculino y 25 (69,4%) de sexo femenino.
- HC con hemitiroides: 6 (2,0%), de los cuales 2 eran de sexo masculino y 4 de sexo femenino.

### 4.1.2.b. Edad al diagnóstico

Como puede verse en la Tabla 12, la edad media al diagnóstico fue de  $12,4 \pm 6,5$  días (10,0; 8,0 – 14,0).

Tabla 12. Edad al diagnóstico del HC

|              | Edad media (días) | Mediana (rango intercuartílico) | Rango      |
|--------------|-------------------|---------------------------------|------------|
| Global       | $12,4 \pm 6,5$    | 10,0 (8,0 – 14,0)               | 4,0 – 47,0 |
| Eutópico     | $14,9 \pm 8,0$    | 13,0 (9,0 – 18,0)               | 4,0 – 47,0 |
| Ectópico     | $10,9 \pm 5,0$    | 10,0 (8,0 – 11,0)               | 5,0 – 44,0 |
| Agenesia     | $9,7 \pm 1,8$     | 9,5 (8,0 – 11,0)                | 7,0 – 14,0 |
| Hemiagenesia | $14,0 \pm 7,0$    | 12,5 (10,0 – 18,0)              | 6,0 – 27,0 |

En la Figura 9 se aprecia que el diagnóstico fue más precoz de forma significativa en las agenesias y los tiroides ectópicos y más tardío en los hemitiroides y los eutópicos. Dentro de este último grupo no se encontraron diferencias significativas entre las formas permanentes ( $14,9 \pm 7,4$  días) y las transitorias ( $13,8 \pm 6,8$  días).

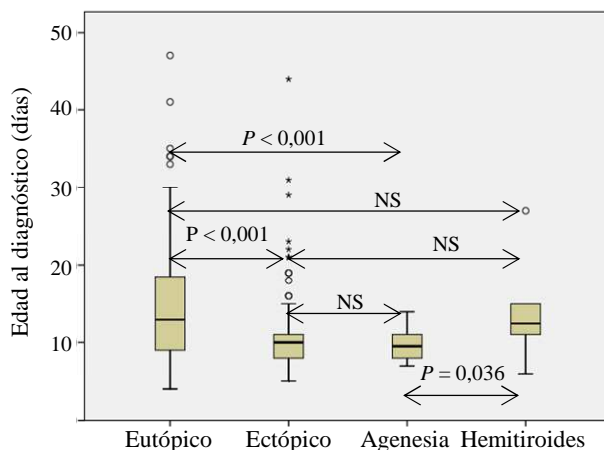


Figura 9. Edad al diagnóstico

En la Tabla 13 se presentan los pacientes que fueron diagnosticados antes de los 15, 21 y 30 días de vida. El 81% de los pacientes fueron valorados en la Unidad de Seguimiento clínico antes de los 15 días de vida. Todas las agenesias fueron diagnosticadas antes de cumplir los 15 días.

Tabla 13. Proporción de pacientes según la edad al diagnóstico

|          | ≤ 15 días de vida | ≤ 21 días de vida | ≤ 30 días de vida |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Global   | 247 (81,0%)       | 273 (89,5%)       | 297 (97,4%)       |
| Eutópico | 80 (65,5%)        | 98 (79,0%)        | 118 (95,1%)       |
| Ectópico | 126 (90,6%)       | 134 (96,4%)       | 137 (98,6%)       |
| Agenesia | 36 (100%)         | 36 (100%)         | 36 (100%)         |

Solamente en 8 pacientes (2,6%) la valoración en la Unidad de Seguimiento fue posterior a los 30 días de vida (2 ectópicos y 6 eutópicos). Los 8 casos fueron hipotiroidismos subclínicos (T4L en rango normal), en los que se realizaron repetidas determinaciones de TSH y T4T en el laboratorio de metabolopatías antes de remitirlos a la Unidad de Seguimiento (véase Figura 10).

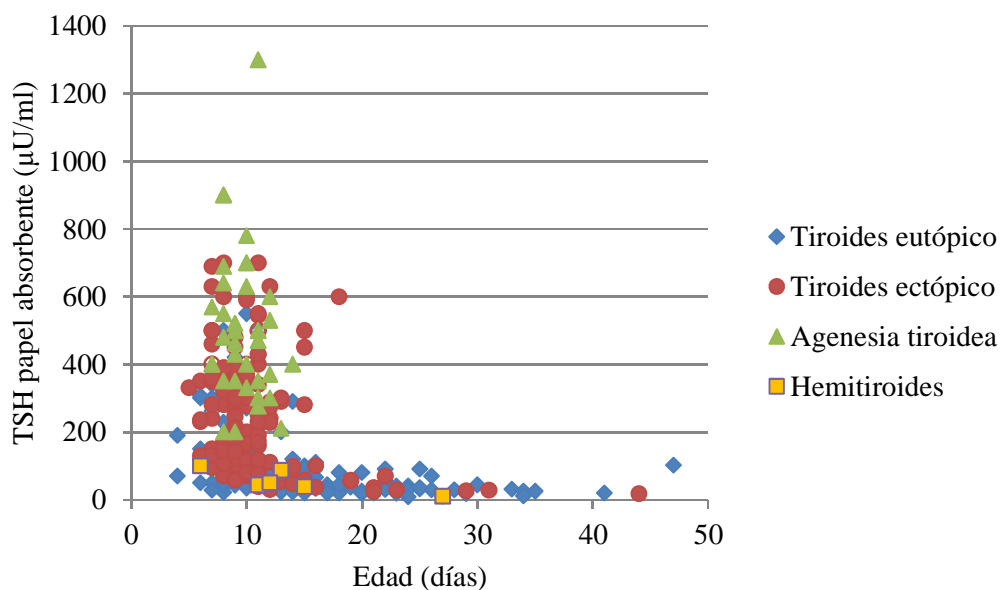


Figura 10. Valores de TSH en papel absorbente en función de la edad de valoración en la unidad de seguimiento

### 4.1.2.c. Clínica

Los síntomas y signos más frecuentes encontrados en nuestra serie fueron la ictericia y la fontanela posterior mayor de 0,5 cm, seguidos del llanto ronco. Los resultados detallados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Clínica.

| Síntoma/signo                             | n   | %    |
|---|-----|------|
| Ictericia / hiperbilirrubinemia indirecta | 161 | 52,8 |
| Fontanela posterior > 0,5 cm              | 149 | 48,9 |
| Llanto ronco                              | 106 | 34,8 |
| Hipotonía axial                           | 54  | 17,7 |
| Facies típica                             | 42  | 13,8 |
| Piel seca                                 | 30  | 9,8  |
| Hernia umbilical                          | 22  | 7,2  |
| Piel marmorata                            | 15  | 4,9  |
| Estreñimiento                             | 13  | 4,3  |
| Macroglosia                               | 9   | 3,0  |
| Inactividad                               | 8   | 2,6  |
| Problemas de succión                      | 7   | 2,3  |
| Bocio visible                             | 2   | 0,7  |

#### i. Clínica y morfología tiroidea

En las Tablas 15 y 16 se presentan la frecuencia de los síntomas y signos clínicos en función de la morfología tiroidea. La presencia de ictericia, la fontanela posterior mayor de 0,5 cm, el llanto ronco, la hipotonía axial, la facies típica, la piel marmorata y los problemas de succión fueron significativamente más frecuentes en el grupo de las agenesias respecto al resto de pacientes. Los pacientes con tiroides eutópico presentaron con menor frecuencia ictericia, fontanela posterior mayor de 0,5 cm, llanto ronco, hipotonía axial, facies típica, hernia umbilical, piel marmorata y macroglosia.

Tabla 15. Síntomas / signos clínicos: eutópicos frente al resto de pacientes con HC

| Síntoma / Signo              | Eutópico | Disgenesias:<br>ectopia y agenesia | <i>P</i>         |
|------------------------------|----------|------------------------------------|------------------|
| Ictericia                    | 36,3%    | 43,6%                              | < 0,001          |
| Fontanela posterior > 0,5 cm | 31,5%    | 60,8%                              | < 0,001          |
| Llanto ronco                 | 21,0%    | 44,2%                              | < 0,001          |
| Hipotonía axial              | 9,7%     | 23,2%                              | < 0,05           |
| Facies típica                | 4,0%     | 20,4%                              | < 0,001          |
| Piel seca                    | 6,5%     | 12,2%                              | No significativo |
| Hernia umbilical             | 1,6%     | 11,0%                              | < 0,05           |
| Piel marmorata               | 0,8%     | 7,7%                               | < 0,05           |
| Estreñimiento                | 2,4%     | 5,5%                               | No significativo |
| Macroglosia                  | 0,0%     | 5,0%                               | < 0,05           |
| Inactividad                  | 1,6%     | 3,3%                               | NS               |
| Problemas de succión         | 1,6%     | 2,7%                               | NS               |
| Bocio visible                | 1,6%     | 0,0%                               | NS               |

Tabla 16. Síntomas / signos clínicos: ectópicos frente al resto de pacientes con HC

| Síntoma / Signo              | Ectópico | Agencias | P                |
|------------------------------|----------|----------|------------------|
| Ictericia                    | 59,0%    | 83,3%    | < 0,01           |
| Fontanela posterior > 0,5 cm | 41,0%    | 86,1%    | 0,001            |
| Llanto ronco                 | 38,8%    | 69,4%    | 0,001            |
| Hipotonía axial              | 15,8%    | 55,6%    | < 0,001          |
| Facies típica                | 18,0%    | 33,3%    | < 0,05           |
| Piel seca                    | 12,9%    | 11,1%    | No significativo |
| Hernia umbilical             | 10,1%    | 13,9%    | No significativo |
| Piel marmorata               | 5,8%     | 16,7%    | < 0,05           |
| Estreñimiento                | 6,5%     | 2,8%     | No significativo |
| Macroglosia                  | 5,0%     | 5,6%     | No significativo |
| Inactividad                  | 3,6%     | 0,0%     | No significativo |
| Problemas de succión         | 1,4%     | 8,3%     | No significativo |
| Bocio visible                | 0,0%     | 0,0%     | No significativo |

### ii. Clínica y valores de T4L

La presencia de ictericia, fontanela posterior mayor de 0,5 cm, llanto ronco, hipotonía axial, facies típica y hernia umbilical se relacionó con valores más bajos de T4L al diagnóstico de forma significativa (véase Tabla 17). La presencia del resto de síntomas también se relacionó con valores más bajos de T4L, pero no alcanzó significación estadística.

Tabla 17. Valores de T4L en función de la presencia o no de síntomas / signos

| Síntoma/Signo                | Sí          | No          | P                |
|------------------------------|-------------|-------------|------------------|
|                              | T4L (ng/dl) | T4L (ng/dl) |                  |
| Ictericia                    | 0,6 ± 0,4   | 0,8 ± 0,3   | < 0,001          |
| Fontanela posterior > 0,5 cm | 0,5 ± 0,4   | 0,8 ± 0,3   | < 0,001          |
| Llanto ronco                 | 0,5 ± 0,3   | 0,8 ± 0,4   | < 0,001          |
| Hipotonía axial              | 0,4 ± 0,4   | 0,7 ± 0,4   | < 0,001          |
| Facies típica                | 0,4 ± 0,2   | 0,7 ± 0,4   | < 0,001          |
| Piel seca                    | 0,5 ± 0,3   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |
| Hernia umbilical             | 0,3 ± 0,3   | 0,7 ± 0,4   | < 0,05           |
| Piel marmorata               | 0,3 ± 0,2   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |
| Estreñimiento                | 0,6 ± 0,3   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |
| Macroglosia                  | 0,3 ± 0,2   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |
| Inactividad                  | 0,5 ± 0,3   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |
| Problemas de succión         | 0,5 ± 0,4   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |
| Bocio visible                | 0,1 ± 0,0   | 0,7 ± 0,4   | No significativo |

### iii. Clínica y edad al diagnóstico

En cuanto a la edad media en función de la presencia de los síntomas y signos descritos únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de ictericia, fontanela posterior mayor de 0,5 cm y el llanto ronco (véase Tabla 18).

Tabla 18. Edad media en función de la presencia de síntomas/signos

| Síntoma/Signo                | Sí<br>[Edad media ± DE (días)] | No<br>[Edad media ± DE (días)] | <i>P</i>         |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Ictericia                    | 10,4 ± 4,0                     | 14,7 ± 7,9                     | < 0,001          |
| Fontanela posterior > 0,5 cm | 10,6 ± 4,1                     | 14,2 ± 7,8                     | < 0,001          |
| Llanto ronco                 | 10,1 ± 3,1                     | 13,7 ± 7,5                     | < 0,05           |
| Hipotonía axial              | 9,4 ± 1,8                      | 13,1 ± 7,0                     | No significativo |
| Facies típica                | 10,2 ± 2,2                     | 12,8 ± 6,9                     | No significativo |
| Piel seca                    | 9,8 ± 2,1                      | 12,7 ± 6,8                     | No significativo |
| Hernia umbilical             | 11,1 ± 3,2                     | 12,5 ± 6,7                     | No significativo |
| Piel marmorata               | 10,1 ± 2,0                     | 12,5 ± 6,4                     | No significativo |
| Estreñimiento                | 11,5 ± 6,0                     | 12,5 ± 6,5                     | No significativo |
| Macroglosia                  | 12,0 ± 4,2                     | 12,4 ± 6,6                     | No significativo |
| Inactividad                  | 11,3 ± 4,3                     | 12,6 ± 6,6                     | No significativo |
| Problemas de succión         | 8,9 ± 1,9                      | 12,5 ± 6,6                     | No significativo |
| Bocio visible                | 14,1 ± 0,7                     | 12,4 ± 6,5                     | No significativo |

#### 4.1.2.d. Variables analíticas: TSH en papel absorbente, TSH plasmática (TSH) y T4L plasmática (T4L)

Los resultados se presentan en la Tabla 19. Como puede verse en la Figura 11 los valores de TSH en papel absorbente procedentes de la prueba de cribado fueron significativamente más elevados en el grupo de las agenesias, seguidos de los tiroides ectópicos y los eutópicos ( $P < 0,001$ ). La misma relación se encontró con la TSH plasmática ( $P < 0,001$ ). Los valores de T4L mostraron tendencia inversa, con el menor valor en el grupo de las agenesias ( $P < 0,001$ ).

Tabla 19. Valores analíticos al diagnóstico: TSH en papel absorbente (prueba de detección precoz) y TSH y T4L plasmáticas (confirmación)

|              | TSH papel absorbente<br>μU/ml                 | TSH plasmática<br>μU/ml     | T4L<br>ng/dl                  |
|--------------|---|-----------------------------|-------------------------------|
| Eutópico     | 115,32 ± 123,20;<br>53,00 (37,00 – 150,00)    | 45,67<br>(22,31-100,00)     | 0,8 ± 0,4;<br>0,9 (0,5 – 1,1) |
| Ectópico     | 245,51 ± 173, 57;<br>220,00 (100,00 – 360,00) | 100,00<br>(100,00 – 100,00) | 0,6 ± 0,3;<br>0,6 (0,4 – 0,8) |
| Agnesia      | 510,23 ± 226,17;<br>480,00 (350,00 – 630,00)  | 100,00<br>(100,00 – 100,00) | 0,2 ± 0,2;<br>0,2 (0,1 – 0,2) |
| Hemitiroides | 54,63 ± 33,06;<br>47,00 (30,95 – 89,50)       | 22,55<br>(15,50 – 50,30)    | 0,9 ± 0,1;<br>0,9 (0,8 – 1,1) |

En la TSH plasmática no se presenta la media y la DE dado que al estar el límite de detección del laboratorio en 100 μU/ml no sería representativo.

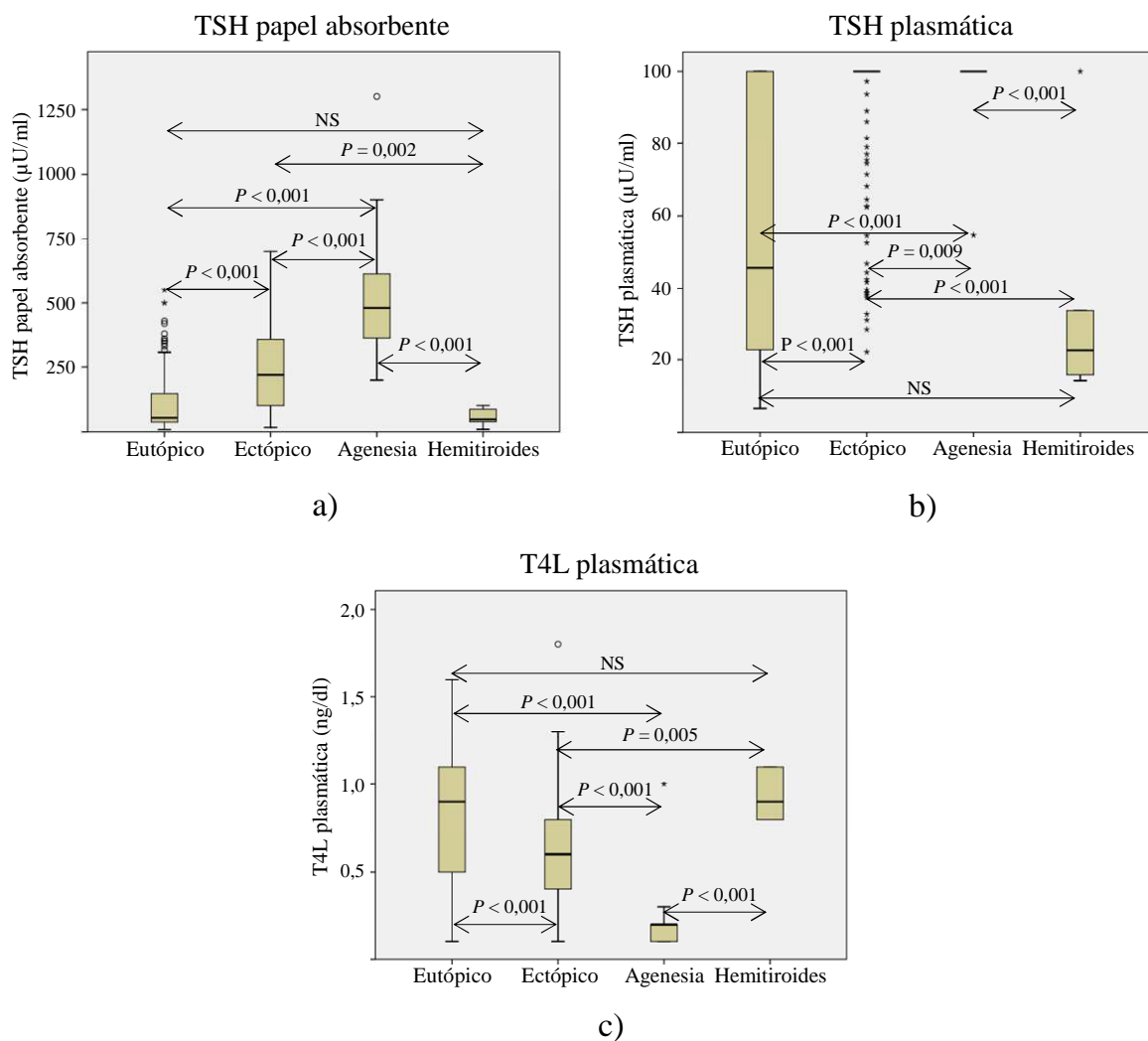


Figura 11. Valores analíticos al diagnóstico en los diferentes tipos de HC: a) TSH en papel absorbente; b) TSH plasmática (debido a que el límite superior de detección del laboratorio es mayor o igual a 100 µU/ml, el grueso de la muestra en tiroides ectópicos y agenesias se encuentra en 100 µU/ml); c) T4L plasmática.

En la Figura 12 se presenta el grado de correlación entre la TSH en papel absorbente de la prueba de detección y la TSH plasmática de confirmación (correlación directa), así como entre la TSH en papel absorbente y la T4L plasmática y entre la TSH plasmática y la T4L plasmática (correlación inversa).

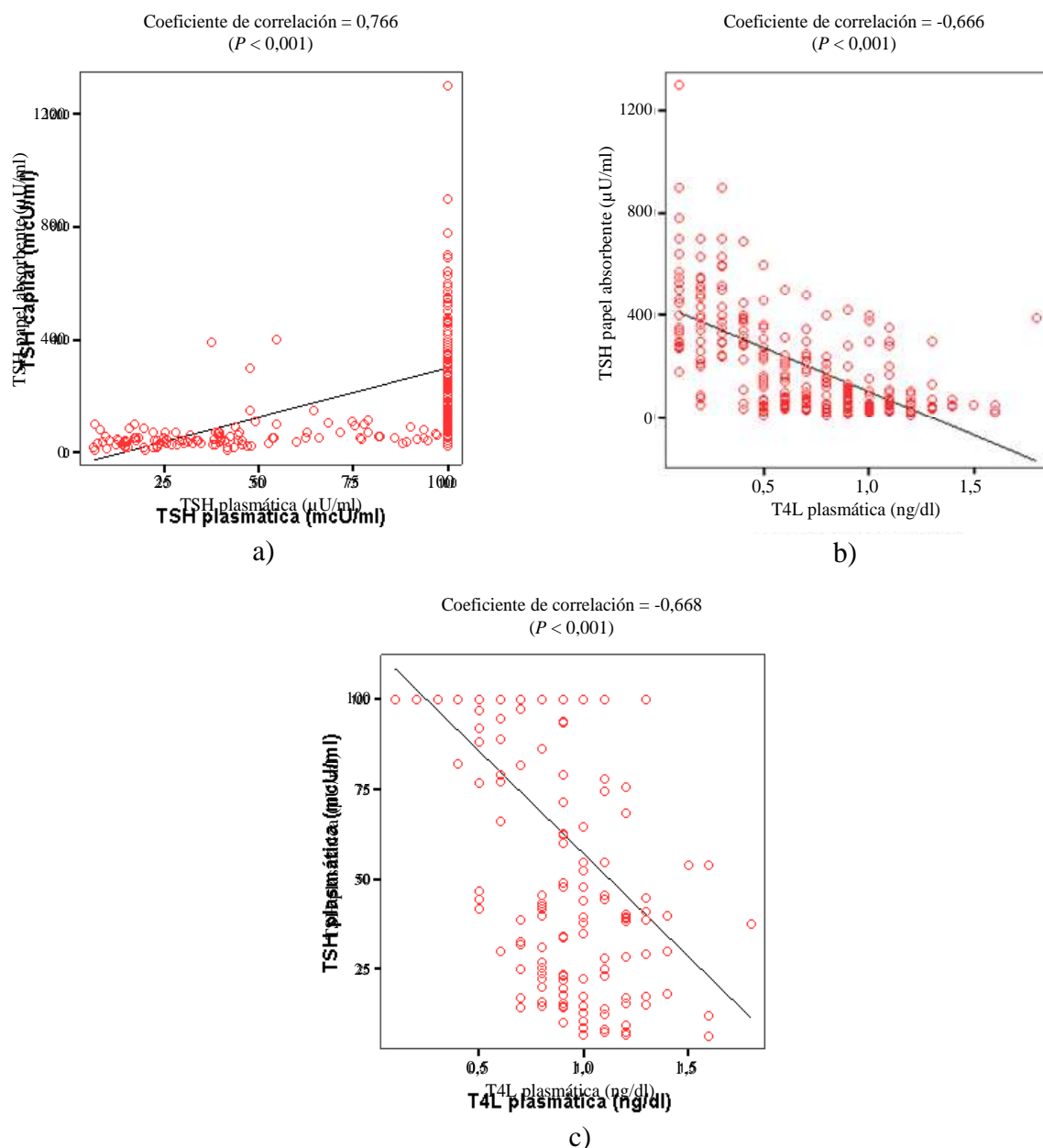


Figura 12. Correlación: a) TSH papel absorbente y TSH plasmática al diagnóstico; b) TSH en papel absorbente y T4L plasmática al diagnóstico; c) TSH y T4L plasmáticas al diagnóstico

#### 4.1.2.e. Técnicas de imagen

Se realizó gammagrafía tiroidea en 298 casos (97,7%). En todos los pacientes excepto tres la gammagrafía se realizó en el mismo día en el que se valoró al paciente en la Unidad de Seguimiento. En los tres casos en los que se retrasó la gammagrafía, no se demoró el inicio del

tratamiento y la gammagrafía se realizó en un plazo inferior a 72 horas. Los 7 casos en los que no se realizó gammagrafía fueron HC con tiroides eutópico y en todos ellos se hizo ecografía cervical en los que se identificó una glándula de localización eutópica. En 2 casos la gammagrafía no se realizó por imposibilidad técnica en el momento del diagnóstico, en los restantes casos no se realizó por antecedentes familiares de HC con tiroides eutópico y/o madre con enfermedad tiroidea autoinmune e hipotiroidismo subclínico en el paciente índice. Los resultados de las gammagrafías fueron los siguientes:

- Localización eutópica: 111 (37,2% de las gammagrafías realizadas).
- Localización ectópica: 139 (46,6%).
- No captación: 42 (14,1%). De ellos se identificó tiroides eutópico mediante ecografía en 6 casos (14,3% de las gammagrafías no captantes).
- Hemitiroides: 6 (2,0%)

#### 4.1.2.f. Dosis inicial de LT4

Como puede verse en la Tabla 20, la dosis inicial diaria expresada en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  fue  $11,8 \pm 2,6$ . En función del tipo de HC, las agenesias recibieron una dosis más alta, las ectopias intermedia y los eutópicos la más baja ( $P < 0,001$ ). La edad de inicio del tratamiento coincide con la edad al diagnóstico ( $12,4 \pm 6,5$  días), ya que el tratamiento se inicia por protocolo el día que se realiza el diagnóstico.

Tabla 20. Dosis inicial de LT4

| Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) | Media $\pm$ DE | Mediana (rango intercuartílico) |
|--|----------------|---------------------------------|
| Global                                       | $11,8 \pm 2,6$ | 11,9 (10,5 – 13,4)              |
| Eutópico                                     | $10,3 \pm 2,4$ | 10,5 (8,7 - 11,9)               |
| Ectopia                                      | $12,7 \pm 1,9$ | 12,5 (11,5 – 14,2)              |
| Agnesia                                      | $13,4 \pm 1,5$ | 13,1 (12,1 – 14,6)              |
| Hemitiroides                                 | $12,0 \pm 0,8$ | 11,7 (11,5 – 12,3)              |

#### 4.1.2.g. Datos en función de la gravedad

##### i. Según los valores de TSH plasmática

Si clasificamos los casos de HC según los valores iniciales de TSH plasmática: TSH  $< 100$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  (grupo 1) o TSH  $\geq 100$   $\mu\text{U}/\text{ml}$  (grupo 2), encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad al diagnóstico, TSH en papel absorbente, T4L plasmática y dosis inicial de LT4 en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  (véase Tabla 21).

Tabla 21. Diferencias en función de los valores de TSH plasmática al diagnóstico (grupo 1: TSH < 100 µU/ml, grupo 2: TSH ≥ 100 µU/ml)

|                              | Grupo 1                                | Grupo 2                                    | P       |
|------------------------------|--|--|---------|
| N                            | 116                                    | 188  | -       |
| Edad al diagnóstico (días)   | 16,5 ± 8,5<br>15,0 (10,0 – 22,0)       | 9,9 ± 2,8<br>9,0 (8,0 – 11,0)              | < 0,001 |
| TSH papel absorbente (µU/ml) | 58,66 ± 57,64<br>44,00 (31,00 – 70,00) | 319,03 ± 195,13<br>300,00 (170,00 -430,00) | < 0,001 |
| TSH plasmática (µU/ml)       | 40,09 ± 25,34<br>37,69 (18,55 – 53,91) | > 100*                                     | < 0,001 |
| T4 plasmática (ng/dl)        | 1,0 ± 0,3<br>0,9 (0,8 – 1,1)           | 0,5 ± 0,3<br>0,4 (0,2 – 0,7)               | < 0,001 |
| Dosis inicial (µk/kg/día)    | 10,2 ± 2,4<br>10,6 (8,6 – 11,7)        | 12,8 ± 1,9<br>12,5 (11,6 -14,1)            | < 0,001 |
| Morfología tiroidea:         |  |  |         |
| Eutópico                     | 69,0%                                  | 22,9%                                      | 0,001   |
| Ectópico                     | 25,8%                                  | 58,0%                                      | < 0,001 |
| Agenesia                     | 0,9%                                   | 18,6%                                      | < 0,001 |
| Hemitiroides                 | 4,3%                                   | 0,5%                                       | 0,843   |

Media ± DE. Mediana (rango intercuartílico)

\* ≥ 100: Límite superior de detección de la técnica.

En función de la morfología tiroidea, prácticamente todas las agenesias (excepto un caso) presentaron TSH plasmática ≥ 100 µU/ml (véase Tabla 22). Tanto las ectopias como los tiroides eutópicos presentaron mayor variabilidad en los valores de TSH plasmática, aunque la mayoría de las ectopias presentaron TSH plasmática ≥ 100 µU/ml y la mayoría de los eutópicos < 100 µU/ml. La mayoría de los hemitiroides presentaron valores de TSH < 100 µU/ml.

Tabla 22. Distribución de los pacientes en función de la morfología tiroidea y el valor de TSH plasmática al diagnóstico

| Morfología tiroidea | Grupo 1    | Grupo 2     |
|---------------------|------------|-------------|
| Eutópico            | 80 (64,5%) | 44 (35,5%)  |
| <i>Permanente</i>   | 38 (36,6%) | 34 (27,4%)  |
| <i>Transitorio</i>  | 31 (25,0%) | 6 (4,8%)    |
| <i>No definido</i>  | 11 (8,9%)  | 4 (3,2%)    |
| Ectópico            | 30 (21,6%) | 109 (78,4%) |
| Agenesia            | 1 (2,8%)   | 35 (97,2%)  |
| Hemitiroides        | 5 (83,3%)  | 1 (16,7%)   |

#### ii. Según los valores de T4L

Si realizamos el análisis teniendo en cuenta los valores de T4L: ≥ 0,6 ng/dl (grupo 1) ó < 0,6 ng/dl (grupo 2), encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad al diagnóstico, TSH en papel absorbente, TSH plasmática y dosis inicial de LT4 en µg/kg/día (véase Tabla 23).

Tabla 23. Diferencias en función de los valores de T4L (grupo 1: T4L  $\geq$  0,6 ng/dl, grupo 2: T4L  $<$  0,6 ng/dl)

|                                    | Grupo 1                                       | Grupo 2  | P         |
|------------------------------------|---|--|-----------|
| N                                  | 169   | 136  | -         |
| Edad al diagnóstico (días)         | 13,8 $\pm$ 7,9<br>11,0 (8,5 – 16,5)           | 10,7 $\pm$ 3,7<br>10,0 (8,0 – 12,0)            | 0,009     |
| TSH papel absorbente ( $\mu$ U/ml) | 106,91 $\pm$ 101,72<br>70,00 (40,00 – 135,00) | 369,01 $\pm$ 205,79<br>350,00 (242,00 -500,00) | $<$ 0,001 |
| TSH plasmática ( $\mu$ U/ml)       | 54,68 (25,03 – 100,00)                        | 100,00*  | $<$ 0,001 |
| T4 plasmática (ng/dl)              | 0,9 $\pm$ 0,2<br>0,9 (0,7 – 1,1)              | 0,3 $\pm$ 0,1<br>0,3 (0,2 – 0,4)               | $<$ 0,001 |
| Dosis inicial ( $\mu$ g/kg/día)    | 10,8 $\pm$ 2,4<br>11,1 (9,4 – 12,5)           | 13,0 $\pm$ 1,9<br>12,9 (11,8 -14,4)            | $<$ 0,001 |
| Morfología tiroides:               |   |  |           |
| Eutópico                           | 52,7%   | 25,7%  | $<$ 0,001 |
| Ectópico                           | 43,2%   | 48,5%  | 0,610     |
| Agenesia                           | 0,6%  | 25,7%  | $<$ 0,001 |
| Hemitiroides                       | 3,6%  | 0,0%   | 0,038     |

\* Coinciden mediana y extremos del rango intercuartílico ( $\geq$  100: Límite superior de detección de la técnica).

En cuanto a la morfología tiroidea y los valores de T4L, como puede observarse en la Tabla 24, en el grupo con T4L  $<$  0,6 ng/dl se encontraron casi la totalidad de las agenesias, mientras que no hubo ningún caso de hemitiroides y sólo una tercera parte de los tiroides eutópicos.

Tabla 24. Distribución de los pacientes en función de la morfología tiroidea y el valor de T4L plasmática

| Morfología tiroidea | Grupo 1    | Grupo 2    |
|---------------------|------------|------------|
| Eutópico            | 89 (71,2%) | 35 (28,2%) |
| <i>Permanente</i>   | 41 (33,1%) | 31 (25,0%) |
| <i>Transitorio</i>  | 34 (27,4%) | 3 (2,4%)   |
| <i>No definido</i>  | 14 (11,3%) | 1 (0,8%)   |
| Ectópico            | 73 (52,5%) | 66 (47,4%) |
| Agenesia            | 1 (2,8%)   | 34 (94,4%) |
| Hemitiroides        | 6 (100,0%) | 0 (0,0%)   |

#### 4.1.2.h. Diferencias entre los tiroides eutópicos permanentes y transitorios

En la Tabla 25 se presentan los datos correspondientes a los tiroides eutópicos permanentes y transitorios.

Tabla 25. Tiroides eutópico: diferencias entre formas permanentes y transitorias

|                                    | Permanentes                                   | Transitorios                              | P         |
|------------------------------------|---|---|-----------|
| N                                  | 72  | 37  | -         |
| Edad al diagnóstico (días)         | 14,9 $\pm$ 7,4<br>12,0 (9,0 – 18,0)           | 13,8 $\pm$ 6,8<br>12,0 (8,0 – 17,0)       | 0,553     |
| TSH papel absorbente ( $\mu$ U/ml) | 142,29 $\pm$ 144,21<br>67,50 (37,00 – 259,00) | 68,94 $\pm$ 63,49<br>43,00 (31,00 -92,00) | 0,035     |
| TSH plasmática ( $\mu$ U/ml)       | 93,73 (25,00 – 100,00)                        | 39,49 (15,05 – 48,48)*                    | 0,002     |
| T4 plasmática (ng/dl)              | 0,7 $\pm$ 0,4<br>0,8 (0,4 – 1,0)              | 1,0 $\pm$ 0,4<br>1,1 (0,9 – 1,2)          | $<$ 0,001 |
| Dosis inicial ( $\mu$ g/kg/día)    | 10,8 $\pm$ 2,5<br>11,2 (9,0 – 12,3)           | 9,4 $\pm$ 2,2<br>9,6 (8,0 -10,9)          | 0,003     |

## 4.2. Valoración de la dosis inicial de LT4

Para evaluar el efecto de la dosis inicial de LT4 se valoraron los valores de TSH y T4L realizados en el primer control analítico en plasma tras el inicio del tratamiento. El tiempo transcurrido fue de  $19,2 \pm 8,2$  (17,0; 14,0 – 21,0) días. En los grupos de pacientes con agenesia y ectopia tiroidea el control se realizó antes que en los casos de tiroides eutópico ( $P < 0,001$ ):

- Eutópicos  $21,1 \pm 10,3$  días (19,0; 14,0 – 22,0)
- Ectópicos  $17,6 \pm 6,2$  días (16,0; 14,0 – 19,0)
- Agenesias  $17,1 \pm 5,7$  días (17,0; 15,3 – 22,0)
- Hemitiroides  $18,3 \pm 6,0$  días (16,0; 14,8 – 21,8)

Dado que en el grupo de pacientes con hemitiroides sólo se encontraron 6 pacientes se excluyeron del análisis comparativo y se presentan los datos en la Tabla 26.

Tabla 26. Valores de TSH y T4L al diagnóstico, dosis inicial de LT4 y valores de TSH y T4L en el primer control tras el inicio de tratamiento con LT4 en pacientes con HC hemitiroides.

| Días de tratamiento | TSH inicial ( $\mu$ U/ml) | T4L inicial (ng/dl) | Dosis inicial LT4 ( $\mu$ g/kg/día) | TSH ( $\mu$ U/ml) | T4L (ng/dl) |
|---------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------|
| 14                  | > 100                     | 1,1                 | 10,9                                | 0,37              | 2,4         |
| 15                  | 15,91                     | 0,8                 | 11,2                                | 0,10              | 1,9         |
| 16                  | 14,28                     | 0,9                 | 10                                  | 0,29              | 1,4         |
| 16                  | 24,96                     | 1,1                 | 9,7                                 | 0,95              | 1,8         |
| 19                  | 33,73                     | 0,9                 | 9,2                                 | 0,09              | 2,0         |
| 30                  | 20,13                     | 0,8                 | 9,1                                 | 0,05              | 2,5         |

### 4.2.1. Valores de TSH y T4L en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento

En la Tabla 27 se presentan los valores de TSH y T4L del grupo de forma global y en función de la morfología tiroidea. Los valores de TSH y T4L fueron más bajos en el grupo de los tiroides eutópicos. Entre las ectopias y las agenesias los valores de TSH fueron más altos en el grupo de las agenesias y en cuanto a los valores de T4L no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 27. Valores de TSH y T4L en el primer control analítico (entre paréntesis se detalla el rango)

| Grupo               | TSH ( $\mu$ U/ml)                  | T4L (ng/dl)                 |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Total               | 0,85; 0,29 – 2,97 (0,01 - > 100)   | 1,9; 1,5 – 2,5 (0,7 – 4,7)  |
| Eutópicos (n = 124) | 0,68; 0,18 – 1,71 (0,01 - > 100)*  | 1,7; 1,4 – 2,4 (0,8 – 4,6)* |
| Ectópicos (n = 139) | 1,09; 0,35 – 3,94 (0,01 - > 100)** | 2,1; 1,7 – 2,5 (0,9 – 4,2)  |
| Agenesias (n = 36)  | 1,66; 0,72 – 12,47 (0,01 - > 100)  | 2,0; 1,6 – 3,0 (0,7 – 4,7)  |

\*Diferencia estadísticamente significativa frente a las ectopias (TSH:  $P = 0,048$  y T4L:  $P < 0,001$ ) y las agenesias (TSH:  $P = 0,004$  y T4L:  $P = 0,001$ )

\*\*Diferencia estadísticamente significativa frente a las agenesias ( $P = 0,027$ )

En la Figura 13 se representan los resultados del primer control analítico tras el inicio del tratamiento.

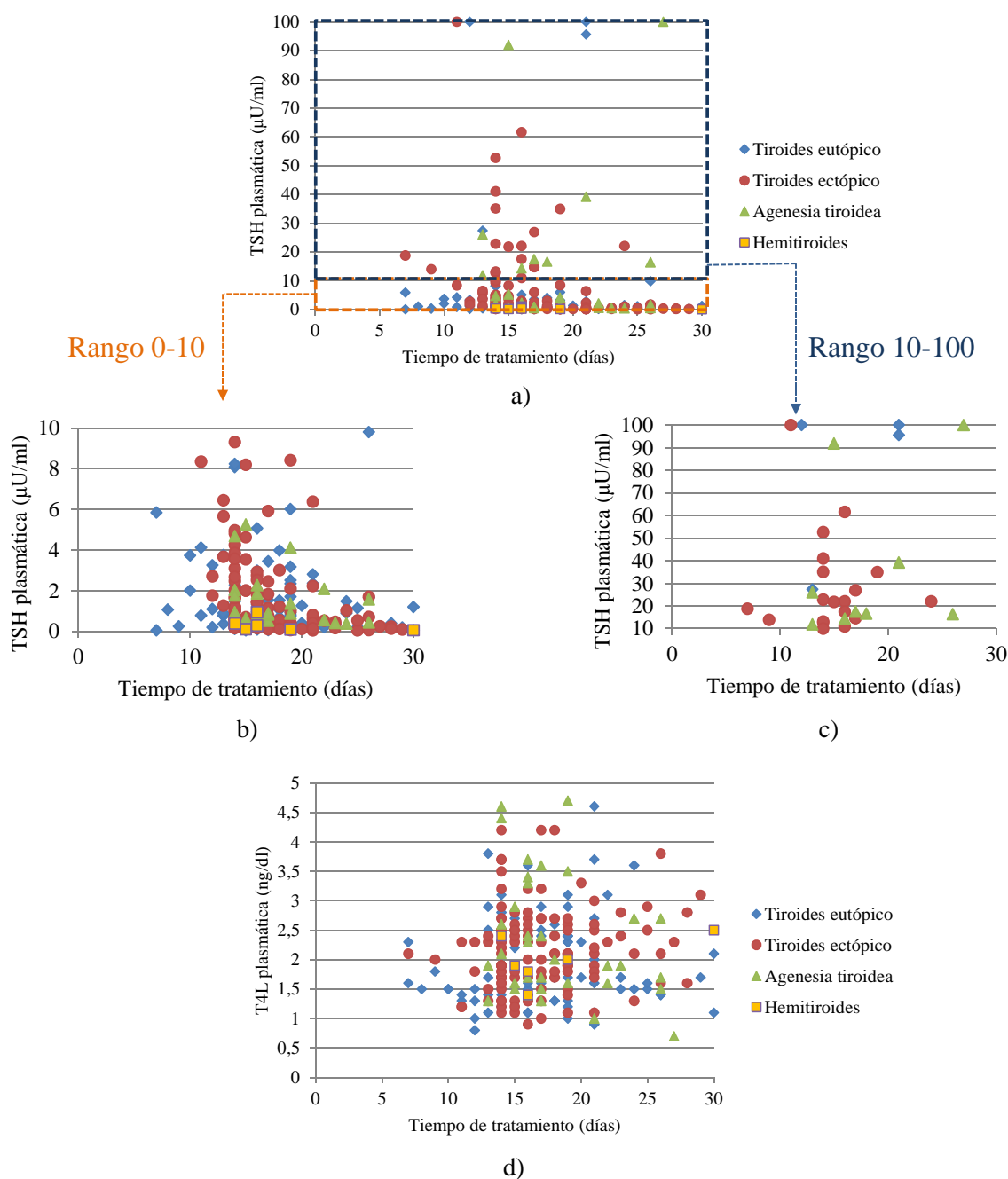


Figura 13. Valores de TSH plasmática y T4L en el primer control analítico tras el inicio de tratamiento: a) TSH plasmática (global); b) TSH plasmática en pacientes con valores  $\leq 10 \mu\text{U/ml}$  (incluye el 88,8% del total de las determinaciones); c) TSH plasmática en pacientes con valores  $> 10 \mu\text{U/ml}$  (11,2%); d) T4L plasmática (global).

Los valores de TSH y T4L en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento presentaron una correlación indirecta (Figura 14).

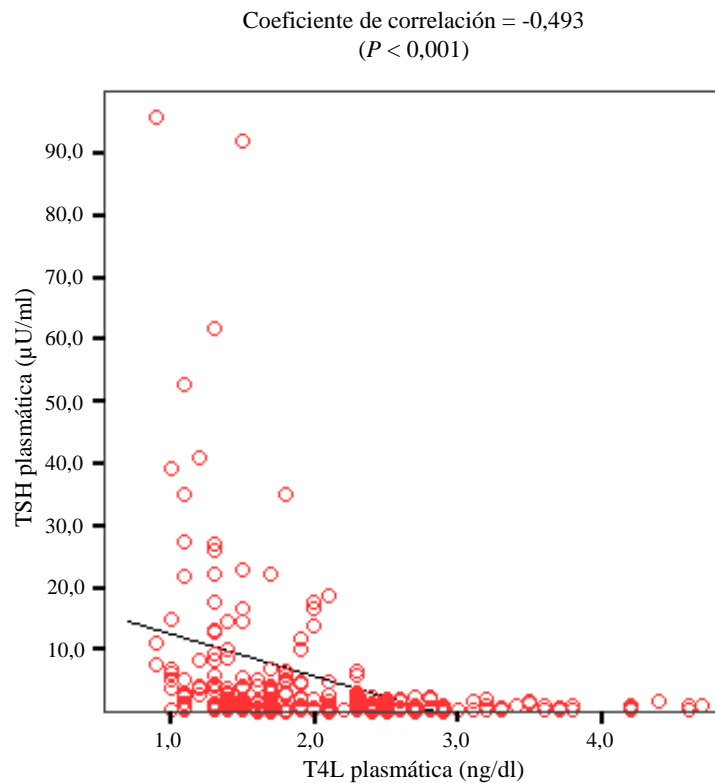


Figura 14. Correlación entre los valores de TSH y T4L en el primer control analítico tras el inicio de tratamiento.

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento presentó una correlación inversa baja (coeficiente de correlación -0,300,  $P < 0,001$ ) con los valores de TSH. No se encontró correlación con los valores de T4L.

En cuanto a la dosis inicial de LT4 únicamente se encontró correlación con los niveles de T4L (véase Figura 15).

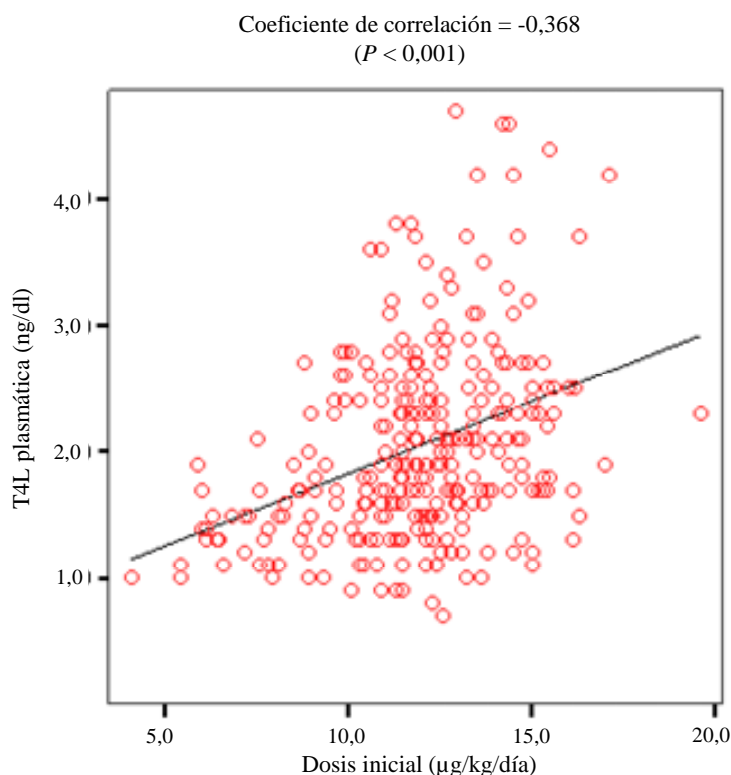


Figura 15. Nivel de correlación entre la dosis inicial de LT4 y la concentración de T4L en el primer control analítico

#### 4.2.1.a. Clasificación de los pacientes según los valores de T4L

Teniendo en cuenta que el objetivo en el primer control analítico es elevar la T4L hasta el rango objetivo, el 76,8% de las determinaciones se encontraron dentro del objetivo (valores de T4L en el rango 1,0 – 2,5 ng/dl). Ningún paciente presentó valores de T4L por debajo del rango normal (0,6 ng/dl) y únicamente el 2,0% de los casos presentaron valores en el rango inferior de la normalidad (0,6 – 1,0 ng/dl). En la Tabla 28 se detallan además los resultados en función del valor de TSH.

Tabla 28. Clasificación de los pacientes en función de los resultados del primer control analítico (N = 297)

| T4L (ng/dl)                             | TSH (µU/ml)  | n (%)      |
|---|--------------|------------|
| OBJETIVO (1,0 – 2,5)<br>n = 228 (76,8%) | > 10,00      | 29 (9,8)   |
|   | 0,50 – 10,00 | 126 (42,4) |
|   | < 0,50       | 73 (24,6)  |
| T4L > 2,5<br>n = 63 (21,2%)             | > 10,00      | 0 (0,0)    |
|   | 0,50 – 10,00 | 30 (10,1)  |
|   | < 0,50       | 33 (11,1)  |
| T4L < 1,0<br>n = 6 (2,0%)               | > 10,00      | 5 (1,7)    |
|   | 0,50 – 10,00 | 1 (0,3)    |
|   | < 0,50       | 0 (0,0)    |

Como puede verse en la Tabla 29, los tiroides eutópicos presentaron mayor proporción de determinaciones con valores de T4L dentro de objetivos que las agenesias y los tiroides ectópicos ( $P = 0,040$ ). Los episodios en los que la T4L estuvo por encima de objetivos fueron más frecuentes en el grupo de las agenesias ( $P = 0,024$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes por debajo de objetivo ( $P = 0,866$ ).

Tabla 29. Número de pacientes en función de los valores de T4L en el primer control tras el inicio del tratamiento y la morfología tiroidea (n = 297)

|           | T4L 1,0 – 2,5 ng/dl | T4L > 2,5 ng/dl | T4L < 1,0 ng/dl |
|-----------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Eutópicos | 101 (81,5%)         | 19 (15,3%)      | 4 (3,2%)        |
| Ectópicos | 105 (76,6%)         | 31 (22,6%)      | 1 (0,7%)        |
| Agnesias  | 22 (61,1%)          | 13 (36,1%)      | 1 (2,7%)        |

i. T4L menor de 1,0 ng/dl

Los 6 casos que presentaron valores de T4L por debajo de objetivo en el primer control analítico fueron 4 eutópicos permanentes, 1 ectópico y 1 agenesia tiroidea. En ningún caso la dosis inicial de LT4 fue menor de 10 µg/kg/día. Como se puede ver en la Figura 16, 4 de los pacientes se corresponden con pacientes en los que la TSH estuvo elevada en el primer control analítico. Todos los casos excepto uno habían presentado TSH en papel absorbente mayor de 300 µU/ml y TSH plasmática al diagnóstico mayor de 100 µU/ml. En todos los casos la T4L estuvo en el rango objetivo en el siguiente control.

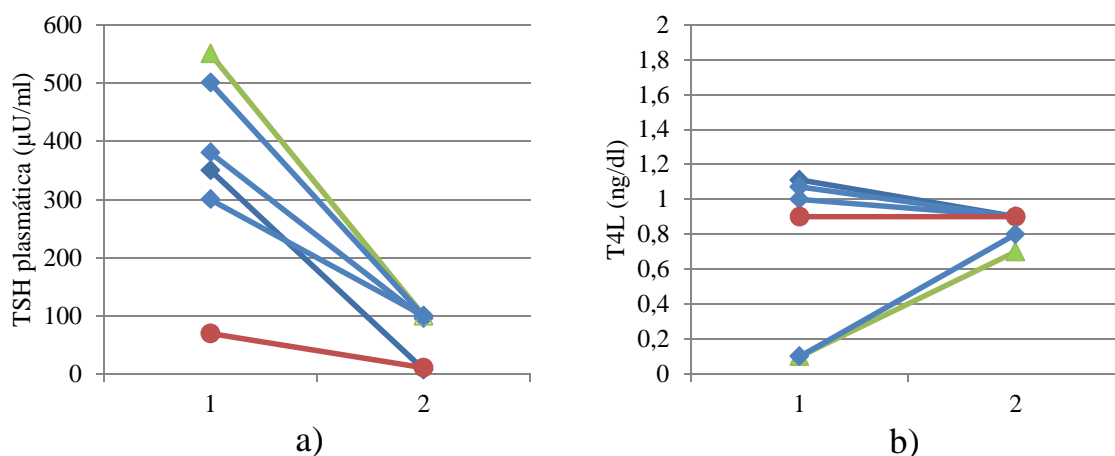


Figura 16. Detalle de los 6 pacientes con T4L en el rango inferior de la normalidad en el primer control analítico: a) TSH en papel absorbente en el cribado (1) y TSH plasmática en el primer control analítico (2); b) T4L al diagnóstico (1) y T4L en el primer control analítico (2)

ii. T4L mayor de 2,5 ng/dl

A pesar de que un grupo de 63 pacientes presentó valores de T4L por encima del rango objetivo, ningún paciente mostró signos ni síntomas de hipertirodismo clínico. Como se puede observar en la Tabla 30, no se encontraron diferencias significativas en los valores de TSH en papel absorbente, TSH plasmática y T4L al diagnóstico ni en la dosis de LT4 recibida entre los pacientes que presentaron valores de T4L por encima del objetivo respecto a los que presentaron valores dentro de objetivos. Como era esperable, los valores de TSH en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento fueron más bajos de forma significativa en el grupo de pacientes con T4L por encima de objetivos. De los 63 pacientes, sólo 3 (1,0% del total) presentaron TSH suprimida ( $< 0,05 \mu\text{U/ml}$ ) y 30 (10,1%) valores de TSH comprendidos entre 0,50 y  $0,05 \mu\text{U/ml}$ .

Tabla 30. Características al diagnóstico de los casos que presentaron T4L mayor de 2,5 ng/dl respecto a los que no en el primer control analítico

|  | T4L $> 2,5$ ng/dl (n = 63)           | T4L $< 2,5$ ng/dl (n = 234)          | P         |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| TSH papel absorbente ( $\mu\text{U/ml}$ )          | 200,00 (100,00 – 314,00)             | 126 (50,00 – 350,00)                 | 0,060     |
| TSH plasmática al diagnóstico ( $\mu\text{U/ml}$ ) | 100 (88,15 – 100)                    | 100,00 (40,15 – 100,00)              | 0,929     |
| T4L plasmática al diagnóstico (ng/dl)              | 0,5 (0,2 – 0,6)                      | 0,7 (0,3 – 0,9),                     | 0,544     |
| Dosis LT4 ( $\mu\text{g/kg/día}$ )                 | $12,6 \pm 1,8$<br>12,5 (11,2 – 14,1) | $11,5 \pm 2,6$<br>11,7 (10,3 – 13,1) | 0,457     |
| TSH primer control analítico ( $\mu\text{U/ml}$ )  | 0,44 (0,15 – 0,87)                   | 1,14 (0,29 – 4,22)                   | $< 0,001$ |

## 4.2.1.b. Clasificación de los pacientes según la concentración de TSH

En el primer control analítico la mayoría de los pacientes presentaron valores de TSH en el rango objetivo de 0,50 –  $10,00 \mu\text{U/ml}$  (157, 52,9%) o por debajo (106, 35,7%) y únicamente 34 determinaciones (11,4%) mostraron valores de TSH todavía elevados. Como puede verse en la Tabla 31, no se encontraron diferencias entre la proporción de determinaciones en objetivos en función de la morfología tiroidea ( $P = 0,338$ ).

Tabla 31. Clasificación de los pacientes en función de los valores de TSH y la morfología tiroidea (n = 297)

|          | TSH 0,50 - $10,00 \mu\text{U/ml}$ | TSH $> 10,00 \mu\text{U/ml}$ | TSH $< 0,50 \mu\text{U/ml}$ |
|----------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Eutópico | 64 (51,6%)                        | 5 (4,0%)                     | 55 (44,4%)                  |
| Ectópico | 70 (51,1%)                        | 20 (14,6%)                   | 47 (35,0%)                  |
| Agencias | 23 (63,9%)                        | 9 (25,0%)                    | 4 (11,1%)                   |

i. TSH mayor de  $10,00 \mu\text{U/ml}$ 

Los episodios con TSH mayor de  $10,00 \mu\text{U/ml}$  fueron más frecuentes entre las agencias seguidas de las ectopias y menos frecuentes en los tiroides eutópicos (Tabla 31,  $P = 0,001$ ). Los

casos de tiroides eutópico que presentaron valores de TSH elevados en el primer control analítico fueron todas formas permanentes.

Como puede verse en la Tabla 32, los pacientes con TSH mayor de 10  $\mu\text{U/ml}$  en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento se caracterizaron por valores más altos en la TSH en papel absorbente y en la TSH plasmática al diagnóstico (todos los casos excepto 3 TSH plasmática fue mayor de 100  $\mu\text{U/ml}$ ) y la concentración de T4L fue más baja que en el resto de pacientes. No se encontraron diferencias significativas en la dosis inicial de LT4 recibida.

Tabla 32. Características al diagnóstico de los casos que presentaron TSH mayor de 10  $\mu\text{U/ml}$  en el primer control analítico

|  | TSH primer control analítico             |   | <i>P</i> |
|--|--|---|----------|
|  | TSH > 10,00 $\mu\text{U/ml}$<br>(n = 34) | TSH < 10,00 $\mu\text{U/ml}$<br>(n = 263) |          |
| TSH papel absorbente ( $\mu\text{U/ml}$ )          | 380,00 (220,00 – 520,00)                 | 120 (50,00 – 312,00)                      | < 0,001  |
| TSH plasmática al diagnóstico ( $\mu\text{U/ml}$ ) | 100 (100 – 100)                          | 100 (41,78 – 100)                         | < 0,001  |
| T4L plasmática al diagnóstico (ng/dl)              | 0,3 (0,2 – 0,7)                          | 0,7 (0,3 – 0,9),                          | 0,003    |
| Dosis ( $\mu\text{g/kg/día}$ ) <sup>1</sup>        | 12,0 $\pm$ 1,6<br>11,9 (11,0 – 12,7)     | 11,7 $\pm$ 2,5<br>11,9 (10,3 – 13,4)      | 0,818    |
| T4L primer control analítico (ng/dl)               | 1,3 (1,1 – 1,6)                          | 1,9 (1,6 – 2,5)                           | < 0,001  |

A pesar de que la TSH no se había normalizado en estos 34 pacientes, todos presentaron concentraciones de T4L en objetivo excepto 5 casos, que presentaron valores de T4L en el rango inferior de la normalidad. En la Figura 17, se representan los 6 casos con valores de TSH más elevados (100  $\mu\text{U/ml}$  o próximos) en el primer control analítico. Se puede observar como todos ellos partían de TSH en papel absorbente por encima de 300  $\mu\text{U/ml}$ . Se trataron de dos agenesias, una ectopia y tres tiroides eutópicos permanentes (sospecha de dishormonogénesis). La dosis

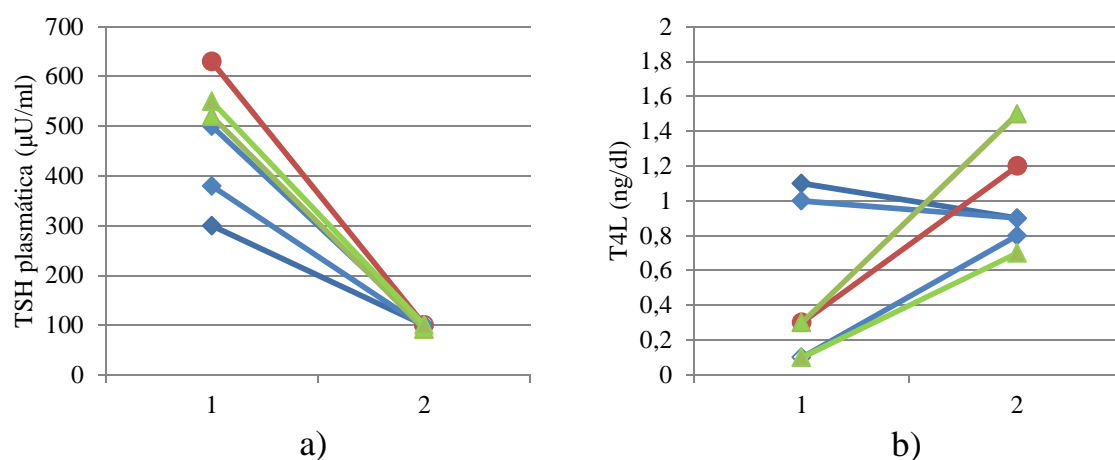


Figura 17. Detalle de los 6 pacientes con TSH más elevada en el primer control analítico: a) TSH en papel absorbente en el cribado (1) y TSH plasmática en el primer control analítico (2); b) T4L al diagnóstico (1) y T4L en el primer control analítico (2).

media de estos 6 pacientes fue 12,4 µg/kg/día (rango 11,3 – 15,0). En el resto de casos la TSH estuvo comprendida entre 10,05 y 61,54 µU/ml (Figura 13). En el siguiente control analítico realizado se había normalizado la TSH en todos los casos excepto en 11 y a los 3 meses ya se había normalizado en todos.

ii. TSH menor de 0,50 µU/ml

Las determinaciones con TSH por debajo de objetivos fueron más frecuentes en el grupo de los tiroides eutópicos y las ectopias respecto a las agenesias (Tabla 31,  $P= 0,001$ ). Los valores de TSH en papel absorbente y plasmática al diagnóstico fueron más bajos en el grupo de pacientes que presentaron TSH menor de 0,50 µU/ml tras el inicio del tratamiento que en el resto de pacientes y los valores de T4L al diagnóstico fueron más altos (Tabla 33). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la dosis de LT4 recibida.

Tabla 33. Características al diagnóstico de los casos que presentaron TSH menor de 0,50 µU/ml en el primer control analítico

|                                       | TSH primer control analítico     |                                  | P       |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
|                                       | TSH < 0,50 µU/ml<br>(n = 106)    | TSH > 0,50 µU/ml<br>(n = 191)    |         |
| TSH papel absorbente (µU/ml)          | 75,00 (40,00 – 150,00)           | 268,00 (77,00 – 400,00)          | < 0,001 |
| TSH plasmática al diagnóstico (µU/ml) | 88,15 (38,70 – 100)              | 100 (82,00 – 100)                | < 0,001 |
| T4L plasmática al diagnóstico (ng/dl) | 0,8 (0,6 – 1,0)                  | 0,5 (0,2 – 0,9),                 | < 0,001 |
| Dosis (µg/kg/día) <sup>1</sup>        | 11,8 ± 2,0<br>11,8 (10,6 – 13,0) | 11,8 ± 2,7<br>12,0 (10,3 – 13,5) | 0,772   |
| T4L primer control (ng/dl)            | 2,2 (1,7 – 2,7)                  | 1,7 (1,3 – 2,3)                  | < 0,001 |

De los 106 pacientes con TSH por debajo de 0,50 µU/ml, se encontraron 9 pacientes con TSH suprimida (menor de 0,05 µU/ml), en 3 de ellos los valores de T4L estuvieron por encima de 2,5 ng/dl y en los 6 restantes en objetivo.

**4.2.1.c. Clasificación de los pacientes según los valores de T4L y TSH**

De los 297 pacientes con determinaciones simultáneas de TSH y T4L en el primer control analítico, valorando de forma conjunta ambas hormonas, 126 (42,4%) presentaron valores de ambas en el rango objetivo (TSH 0,50 – 10,00 µU/ml y T4L 1,0 - 2,5 ng/dl), 33 (11,1%) presentaron valores de TSH y T4L en el rango del sobretratamiento (TSH < 0,50 µU/ml y T4L > 2,5 ng/dl) y 5 (1,7%) en el de infratratamiento (TSH > 10,00 µU/ml y T4L < 1,0 ng/dl). El resto de pacientes (44,8%) presentaron valores de una hormona en el rango objetivo y la otra por encima o por debajo (Tabla 28).

i. Episodios de sobretratamiento

En la Tabla 34 se presentan las características analíticas y la dosis de LT4 en el grupo de pacientes sobretratados frente a los que se encontraron en objetivos. No se encontraron diferencias significativas ni en los valores analíticos al diagnóstico ni en la dosis de LT4 recibida.

Tabla 34. Características analíticas al diagnóstico y dosis de LT4 en pacientes sobretratados y en pacientes en objetivo

|  | Primer control analítico                          |   | P       |
|--|---|---|---------|
|  | TSH < 0,50 µU/ml y<br>T4L > 2,5 ng/dl<br>(n = 33) | TSH 0,50 – 10 µU/ml y<br>T4L 1,0 – 2,5 ng/dl<br>(n = 126) |         |
| TSH papel absorbente (µU/ml)             | 118,00 (49,50 – 225,00)                           | 195,00 (50,00 – 352,50)                                   | 0,281   |
| TSH plasmática al diagnóstico<br>(µU/ml) | 100 (54,32 – 100)                                 | 100 (39,62 – 100)   | 0,895   |
| T4L plasmática al diagnóstico<br>(ng/dl) | 0,8 (0,5 – 1,0)                                   | 0,6 (0,3 – 0,9)   | 0,118   |
| Dosis (µg/kg/día)                        | 12,4 ± 1,7<br>12,5 (11,0 – 14,0)                  | 11,4 ± 3,0<br>11,8 (9,5 – 13,4)                           | 0,140   |
| TSH primer control analítico<br>(µU/ml)  | 0,17 (0,10 – 0,34)                                | 1,93 (0,94 – 3,87)  | < 0,001 |
| T4L primer control analítico<br>(ng/dl)  | 2,8 (2,7 – 3,2)                                   | 1,7 (1,4 – 1,9)   | < 0,001 |

ii. Episodios de infratratamiento

Tampoco se encontraron diferencias significativas en los valores analíticos al diagnóstico ni en la dosis inicial de LT4 entre los pacientes infratratados respecto a los que estuvieron en objetivos (Tabla 35).

Tabla 35. Características al diagnóstico de los pacientes infratratados respecto a los pacientes en objetivo en el primer control analítico

|  | Primer control analítico                         |   | P       |
|--|--|---|---------|
|  | TSH > 10,0 µU/ml y<br>T4L < 1,0 ng/dl<br>(n = 5) | TSH 0,50 – 10 µU/ml y<br>T4L 1,0 – 2,5 ng/dl<br>(n = 126) |         |
| TSH papel absorbente (µU/ml)             | 360,00 (185,00 – 525,00)                         | 195,00 (50,00 – 352,50)                                   | 0,089   |
| TSH plasmática al diagnóstico<br>(µU/ml) | 100,00 (61,05 – 100,00)                          | 100,00 (39,62 – 100,00)                                   | 0,451   |
| T4L plasmática al diagnóstico<br>(ng/dl) | 0,9 (0,1 – 1,1)                                  | 0,6 (0,3 – 0,9)   | 0,965   |
| Dosis (µg/kg/día)                        | 11,6 ± 1,0<br>11,5 (10,7 – 12,5)                 | 11,4 ± 3,0<br>11,8 (9,5 – 13,4)                           | 0,881   |
| TSH primer control analítico<br>(µU/ml)  | 100,00 (53,27 – 100,00)                          | 1,93 (0,94 – 3,87)  | < 0,001 |
| T4L primer control analítico<br>(ng/dl)  | 0,9 (0,8 – 0,9)                                  | 1,7 (1,4 – 1,9)   | < 0,001 |

### 4.2.2. Resultados del primer control analítico en función de la gravedad del hipotiroidismo

Los resultados del primer control analítico tras el inicio del tratamiento en función de los valores de TSH al diagnóstico (TSH plasmática al diagnóstico mayor o igual a 100  $\mu$ U/ml frente a TSH menor de 100  $\mu$ U/ml) se presentan en la Figura 18. La TSH descendió hasta 1,26 (0,45 – 4,81)  $\mu$ U/ml en los casos graves y hasta 0,33 (0,12 – 1,45)  $\mu$ U/ml en los leves. La T4L aumentó en los casos graves desde 0,4 (0,2 – 0,7) hasta 2,0 (1,6 – 2,5) ng/dl y en los casos leves de 0,9 (0,8 – 1,1) a 1,7 (1,4 – 2,3) ng/dl.

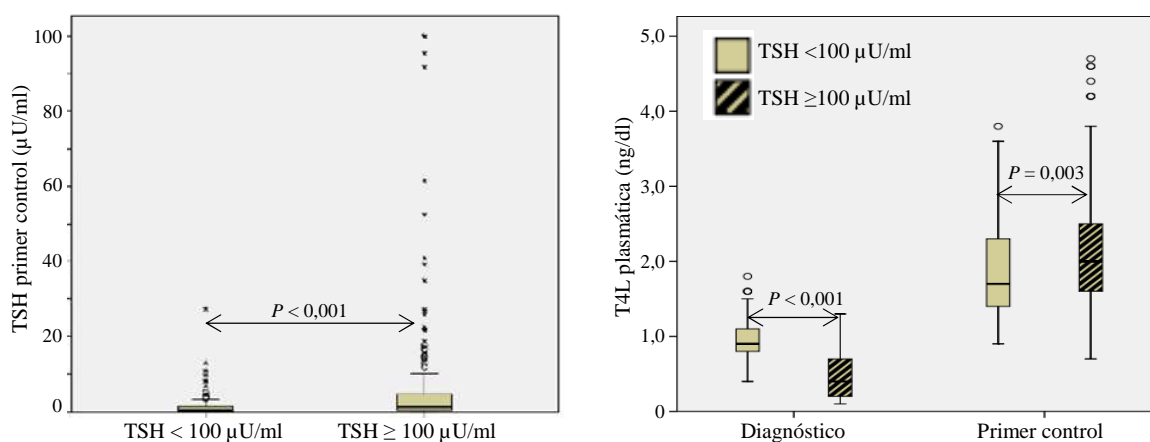


Figura 18. Comparativa de los valores de TSH y T4L en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento en función de la gravedad inicial del hipotiroidismo según los valores de TSH.

Los resultados en función de los valores de T4L al diagnóstico (T4L plasmática menor de 0,6 ng/dl frente a T4L mayor o igual a 0,6 nd/dl) se presentan en la Figura 19. La TSH descendió hasta 1,60 (0,56 – 4,64)  $\mu$ U/ml en los casos graves y hasta 0,46 (0,15 – 1,89)  $\mu$ U/ml en los leves. La T4L aumentó en los casos graves desde 0,3 (0,2 – 0,4) hasta 1,9 (1,5 – 2,5) ng/dl y en los casos leves de 0,9 (0,7 – 1,1) a 1,8 (1,4 – 2,4) ng/dl.

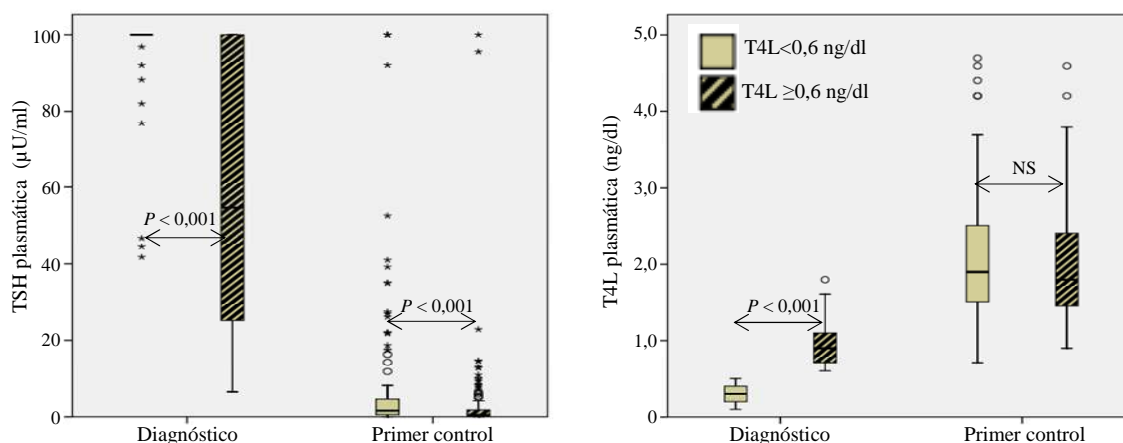


Figura 19. Comparativa de valores de TSH y T4L al diagnóstico y en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento en función de la gravedad inicial del hipotiroidismo según los valores de T4L.

### 4.2.3. Dosis inicial de LT4 recibida por los pacientes con T4L en objetivos

La dosis inicial de LT4 recibida al inicio del tratamiento por los pacientes que presentaron valores de T4L en objetivos de forma global fue  $11,9 \pm 2,3$ ; (11,9; 10,6 – 13,4)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . En la Figura 20 puede observarse que la dosis inicial de LT4 del grupo de tiroides eutópicos fue significativamente inferior que la de los pacientes con tiroides ectópico y a la de las agenesias tiroideas. Aunque las agenesias recibieron dosis más altas que los tiroides ectópicos, la diferencia no alcanzó significación estadística ( $P = 0,191$ ).

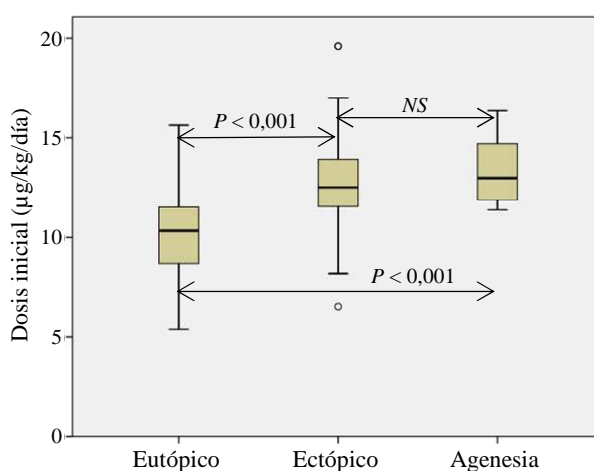


Figura 20. Dosis inicial de LT4 en los pacientes con T4L en rango objetivo en el primer control analítico

Si comparamos a los pacientes que presentaron valores de T4L dentro de objetivos con los que presentaron valores por encima del mismo encontramos que los pacientes con tiroides eutópico y T4L mayor de 2,5 ng/dl recibieron dosis más altas que los que se encontraron dentro de objetivos. Sin embargo, en los casos de tiroides ectópico y las agenesias no se encontraron diferencias (Tabla 36).

Tabla 36. Dosis de LT4 en función de los valores de T4L en el primer control analítico tras el inicio del tratamiento

| Grupo     | Dosis LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |   | P     |
|-----------|--|---|-------|
|           | T4L 1,0 – 2,5 ng/dl                              | T4L > 2,5 ng/dl                                 |       |
| Eutópicos | $10,1 \pm 2,3$<br>10,3; 8,7 – 11,6<br>(n = 101)  | $11,8 \pm 1,7$<br>11,3; 10,1 – 13,5<br>(n = 19) | 0,003 |
| Ectópicos | $12,7 \pm 2,0$<br>12,5; 11,5 – 13,9<br>(n = 105) | $12,7 \pm 1,7$<br>12,5; 11,7 – 14,1<br>(n = 31) | 0,927 |
| Agnesias  | $13,3 \pm 1,6$<br>13,0; 11,9 – 14,7<br>(n = 22)  | $13,4 \pm 1,7$<br>13,7; 12,2 – 14,5<br>(n = 13) | 0,673 |

Si diferenciamos entre los tiroides eutópicos permanentes y transitorios, observamos que estas diferencias se continúan observando en los casos permanentes (Tabla 37).

Tabla 37. Dosis de LT4 en los pacientes con tiroides eutópicos en función de los valores de T4L en el primer control analítico

| Grupo       | Dosis LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |   | P     |
|-------------|--|---|-------|
|             | T4L 1,0 – 2,5 ng/dl                              | T4L > 2,5 ng/dl                                 |       |
| Permanente  | 10,4 $\pm$ 2,5<br>10,8; 8,3 – 12,1<br>(n = 57)   | 12,7 $\pm$ 1,7<br>13,4; 11,1 – 13,9<br>(n = 11) | 0,004 |
| Transitorio | 9,3 $\pm$ 2,3<br>9,5; 7,8 – 10,9<br>(n = 34)     | 10,6 $\pm$ 0,9<br>10,5; 9,8 – 11,5<br>(n = 3)   | 0,170 |

#### 4.2.4. Ajustes de dosis

Tras el control inicial se modificó la dosis en 60 pacientes (19,7%): en 39 (12,8%) se disminuyó la dosis y en 21 se aumentó (6,9%). Debido al pequeño número de episodios de ajuste de dosis y la variabilidad en la indicación y en los resultados del control analítico posterior no se pudo realizar análisis comparativo.

##### 4.2.4.a. Aumento de dosis

En todos los casos (n = 21) el aumento de dosis fue 12,5  $\mu\text{g}/\text{día}$ . La indicación de aumento de dosis fue:

- T4L < 1,0 ng/dl y TSH >10  $\mu\text{U}/\text{ml}$ : 5 casos. El siguiente análisis sólo fue normal en un caso a pesar del aumento de dosis y en los 4 casos restantes continuaron con T4L baja y TSH alta, precisando nuevo aumento de dosis.
- TSH >10  $\mu\text{U}/\text{ml}$  con T4L 1,0 – 2,5 ng/dl: 11 casos. En el siguiente análisis un caso continuó con TSH elevada y T4L normal, en 6 casos los valores de T4L estuvieron por encima del rango objetivo para su edad (en 2 de ellos la TSH por debajo), en otro la TSH estaba suprimida (T4L normal) y los 3 casos restantes presentaron valores hormonales en rango objetivo.
- T4L y TSH en límites del objetivo (T4L 1,0 – 1,3 ng/dl y TSH 7,00 – 9,99  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ): 5 casos. En el siguiente control un paciente presentó valores de T4L elevados con TSH baja, otro TSH baja con T4L normal y los otros 2 valores en objetivos de ambas hormonas.

##### 4.2.4.b. Disminución de dosis

En los 39 casos la disminución de dosis fue de 12,5  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Los clasificamos según la indicación:

- T4L > 2,5 ng/dl y TSH < 0,50 µU/ml: 13 pacientes. Con la disminución de dosis todos presentaron valores de T4L en objetivo, aunque 11 de ellos siguieron con TSH por debajo y los otros 2 presentaron TSH elevadas que precisaron volver a la dosis previa.
- T4L > 2,5 ng/dl con TSH 0,50 – 10,00 µU/ml: 11 pacientes. Excepto en un caso que continuó con T4L alta, el resto presentaron controles dentro de objetivos.
- T4L 1,0 – 2,5 ng/dl y TSH < 0,50 µU/ml: 13 pacientes. Todos tuvieron la T4L en objetivo en el siguiente control, la TSH se normalizó en 7 y en el resto continuó baja.
- TSH y T4L en límites del rango objetivo: 2 pacientes (T4L 2,4 ng/dl y TSH 0,77 µU/ml; T4L 2,5 ng/dl y TSH 2,34 µU/ml). Valores normales en el siguiente control.

Ninguno de los pacientes en los que se disminuyó la dosis presentó valores de T4L bajas.

De los 39 casos con T4L > 2,5 ng/dl en el primer control analítico y no se modificó la dosis, en el siguiente control 27 (69,2%) siguieron con T4L > 2,5 ng/dl y en 12 (30,8%) descendieron a objetivos a pesar de no haber modificado la dosis absoluta.

#### **4.2.5. Dosis altas frente a dosis bajas**

Para comparar el empleo de dosis altas frente a dosis bajas se realizaron dos grupos en función de que recibieran una dosis inicial mayor o igual a 10 µg/kg/día o menor. Las características de los grupos se presentan en la Tabla 38.

La proporción de pacientes con resultados de T4L dentro de objetivos fue mayor en el grupo que recibió dosis de LT4 menor de 10 de µg/kg/día y la de pacientes con T4L mayor de 2,5 ng/dl fue mayor en el grupo de pacientes que recibió la dosis más altas, sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con T4L mayor de 2,5 ng/dl y TSH menor de 0,50 µU/ml. Las diferencias encontradas pueden estar justificadas porque ambos grupos no son comparables, debido a una distribución desigual de los pacientes en función de la gravedad (casos más graves en el grupo que recibió las dosis más altas). Por ello, se analizaron los resultados del primer control analítico en función de la gravedad del hipotiroidismo al diagnóstico. Dado que los casos graves recibieron dosis altas, la comparación entre las dosis bajas y altas sólo se realizó en los casos con hipotiroidismo leve o moderado.

Entre los pacientes que presentaron valores de TSH plasmática menores de 100 µU/ml, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes en objetivo, ni

tampoco en los episodios de con T4L por encima o por debajo de objetivos entre los que recibieron dosis mayor o igual a 10 µg/kg/día o menor (Tabla 39).

Tabla 38. Características de los pacientes al diagnóstico y resultado del primer control analítico en función de la dosis inicial de LT4 recibida

|   | Dosis < 10 µg/kg/día        | Dosis ≥ 10 µg/kg/día            | P       |
|---|-----------------------------|---------------------------------|---------|
| N   | 60                          | 245                             | -       |
| TSH papel absorbente (µU/ml)                      | 40,00; 28,00 – 72,75        | 228,00; 80,00 – 375,00          | < 0,001 |
| TSH plasmática al diagnóstico (µU/ml)             | 28,49; 14,76 – 79,02        | 100,00; 87,54 – 100,00          | < 0,001 |
| T4 plasmática al diagnóstico (ng/dl)              | 0,9; 0,7 – 1,1              | 0,5; 0,3 – 0,9                  | < 0,001 |
| Dosis inicial de LT4                              | 8,1 ± 1,4<br>8,4; 6,9 – 9,3 | 12,7 ± 1,6<br>12,4; 11,5 – 13,8 | < 0,001 |
| Días de tratamiento                               | 18,0; 14,0 – 23,8           | 17,0; 14,0 – 21,0               | 0,089   |
| TSH plasmática tras inicio de tratamiento (µU/ml) | 1,12; 0,31 – 3,94           | 0,77; 0,25 – 2,98               | 0,333   |
| T4 plasmática tras inicio de tratamiento (ng/dl)  | 1,5; 1,3 – 1,8              | 2,0; 1,6 – 2,5                  | < 0,001 |
| Morfología tiroides:                              |                             |                                 |         |
| Eutópico (transitorios)                           | 53 (21)                     | 71 (16)                         | < 0,001 |
| Ectópico  | 7                           | 132                             |         |
| Agnesia   | 0                           | 36                              |         |
| Hemitiroides                                      | 0                           | 6                               |         |
| <b>RESULTADO PRIMER CONTROL ANALÍTICO</b>         |                             |                                 |         |
| T4L > 2,5 ng/dl                                   | 8,3%                        | 23,7%                           | 0,003   |
| T4L 1,0 - 2,5 ng/dl                               | 91,7%                       | 73,9%                           | 0,009   |
| T4L < 1,0 ng/dl                                   | 0,0%                        | 2,4%                            | 0,602   |
| T4L > 2,5 ng/dl y TSH < 0,50 µU/ml                | 6,7%                        | 11,8%                           | 0,248   |

Tabla 39. Clasificación de los pacientes con TSH < 100 µU/ml en función del resultado del primer control analítico y la dosis inicial recibida

|   | Dosis < 10 µg/kg/día<br>(n = 48) | Dosis ≥ 10 µg/kg/día<br>(n = 68) | P       |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| <b>CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO</b>     |                                  |                                  |         |
| TSH papel absorbente (µU/ml)              | 36,00 (24,55 – 53,55)            | 50,00 (38,00 – 70,00)            | < 0,001 |
| TSH plasmática al diagnóstico (µU/ml)     | 22,77 (14, 12 – 40,03)           | 42,15 (25,57 – 67,73)            | < 0,001 |
| T4 plasmática al diagnóstico (ng/dl)      | 1,0 (0,8 – 1,2)                  | 0,9 (0,8 – 1,1)                  | 0,530   |
| <b>RESULTADO PRIMER CONTROL ANALÍTICO</b> |                                  |                                  |         |
| T4L > 2,5 ng/dl                           | 8,3%                             | 19,1%                            | 0,106   |
| T4L 1,0 - 2,5 ng/dl                       | 91,7%                            | 79,4%                            | 0,073   |
| T4L < 1,0 ng/dl                           | 0,0%                             | 1,5%                             | 1,000   |

### 4.3. Seguimiento hasta los 7 años de vida

Durante el seguimiento de los pacientes con HC se realizaron 6335 determinaciones de la función tiroidea, de las que 6315 fueron incluidas en el estudio (media de 20,7 determinaciones por niño). Las 20 determinaciones restantes se excluyeron debido a que sólo disponían del análisis de TSH y T4T sobre papel absorbente. En la Tabla 40 se muestran el número de determinaciones realizadas en cada intervalo de edad, sin incluir las realizadas al diagnóstico. Durante el primer año de vida los controles fueron más frecuentes: 8,4 determinaciones por niño, seguidas de 4,7 determinaciones por niño durante el segundo año; 3,3 el tercer año, 2,3 durante el cuarto año; 2,1 el quinto y el sexto años; 2,0 el séptimo año y 1,9 el octavo año.

Tabla 40. Número de muestras analizadas en función de la edad

| Edad          | Global | Eutópico | Ectópico | Agenesia | Hemiagenesia |
|---------------|--------|----------|----------|----------|--------------|
| < 1 mes       | 473    | 170      | 233      | 61       | 9            |
| 1 mes         | 249    | 102      | 114      | 30       | 3            |
| 2 meses       | 252    | 109      | 110      | 28       | 5            |
| 3 meses       | 253    | 94       | 118      | 35       | 6            |
| 4 meses       | 259    | 105      | 120      | 28       | 6            |
| 5 meses       | 240    | 101      | 107      | 28       | 4            |
| 6 meses       | 214    | 82       | 101      | 27       | 4            |
| 7 – 8 meses   | 268    | 104      | 132      | 27       | 5            |
| 9 – 10 meses  | 259    | 100      | 124      | 30       | 5            |
| 11 – 12 meses | 263    | 105      | 118      | 34       | 6            |
| 13 – 15 meses | 320    | 123      | 148      | 45       | 4            |
| 16 – 18 meses | 331    | 124      | 159      | 43       | 5            |
| 19 – 21 meses | 300    | 112      | 140      | 40       | 8            |
| 22 – 24 meses | 265    | 101      | 122      | 36       | 6            |
| 25 – 27 meses | 260    | 101      | 119      | 35       | 5            |
| 28 – 30 meses | 222    | 89       | 104      | 26       | 3            |
| 31 – 33 meses | 219    | 89       | 98       | 27       | 5            |
| 34 – 35 meses | 145    | 53       | 59       | 29       | 4            |
| 3 años        | 536    | 198      | 252      | 70       | 16           |
| 4 años        | 352    | 107      | 193      | 47       | 5            |
| 5 años        | 267    | 67       | 146      | 49       | 5            |
| 6 años        | 206    | 50       | 122      | 32       | 2            |
| 7 años        | 162    | 35       | 102      | 24       | 1            |

El análisis del seguimiento se realizó con las muestras realizadas a partir del mes de edad. Debido al escaso número de pacientes con hemiagenesia no se incluyó este grupo en el análisis comparativo.

#### 4.3.1. Somatometría

En las Figuras 21 y 22 se representan los datos de peso y talla durante los 7 años de seguimiento.

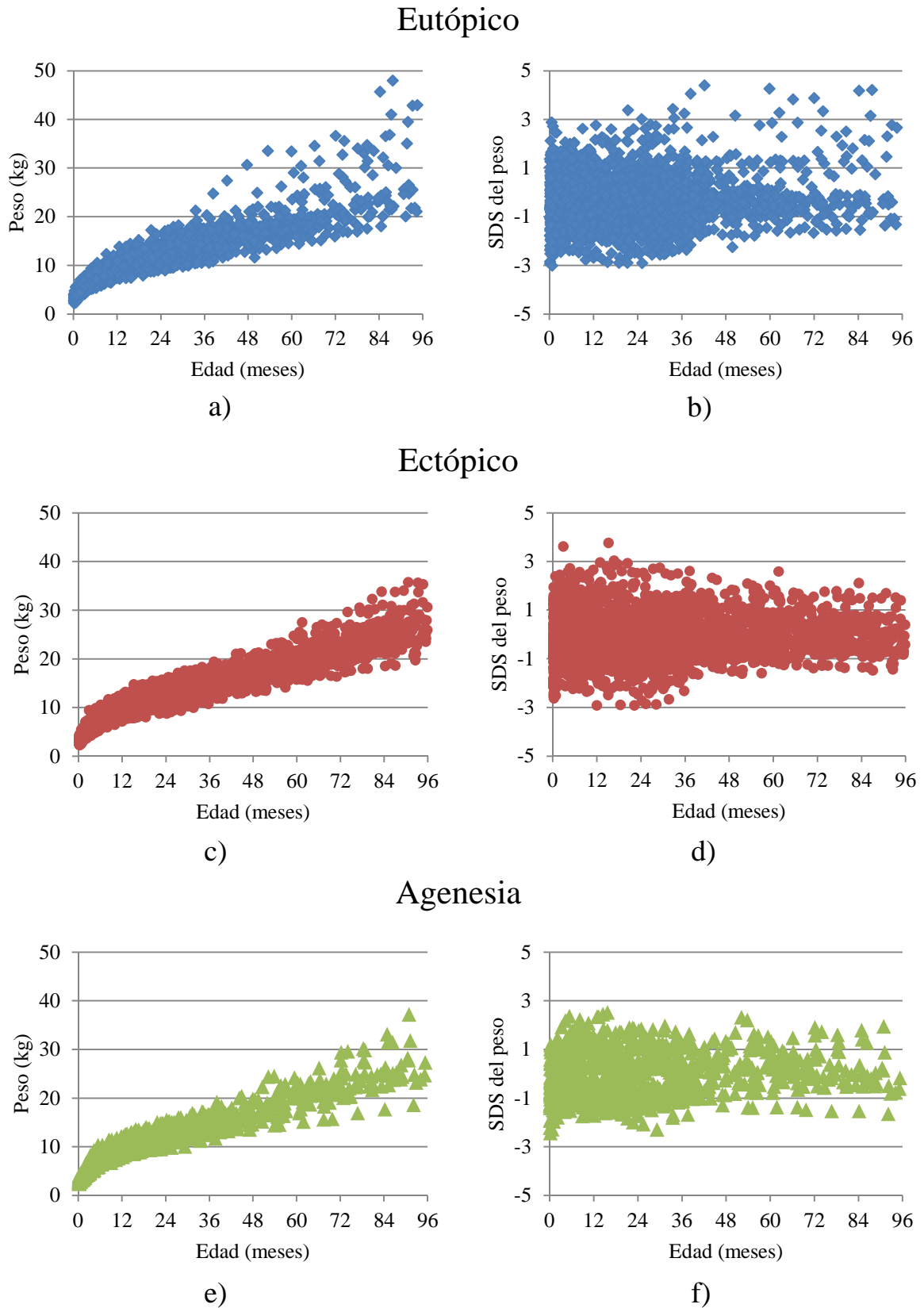
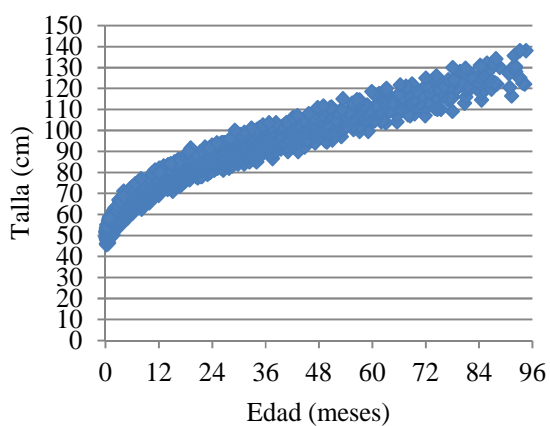
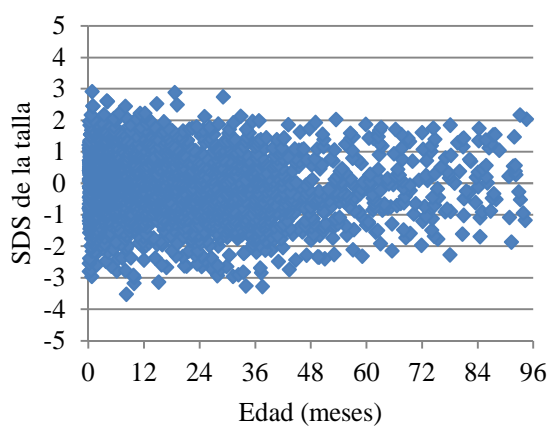


Figura 21. Representación del peso (gráficos a, c y e) y el Z-score del peso (gráficos b, d y f) durante los 7 años de seguimiento

### Eutópico

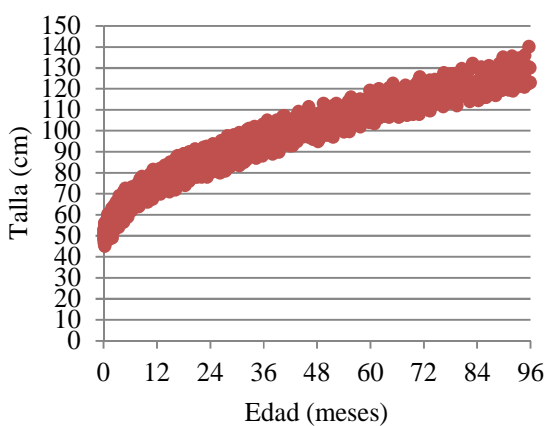


a)

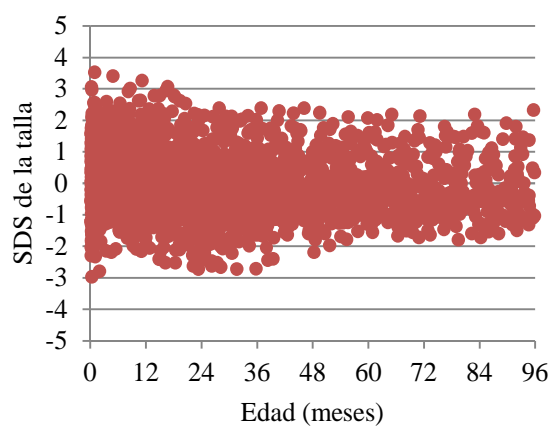


b)

### Ectópico

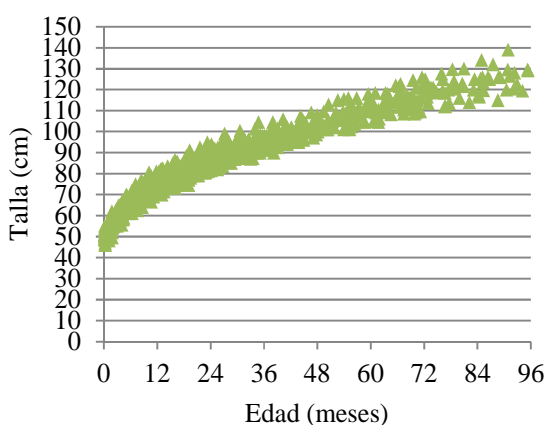


c)

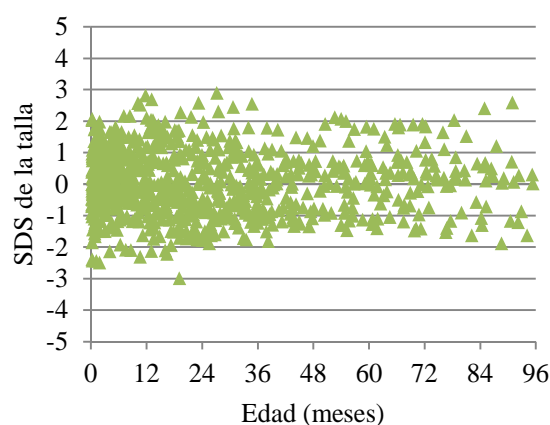


d)

### Agenesia



e)



f)

Figura 22. Representación de la talla (gráficos a, c y e) y el Z-score de la talla (gráficos b, d y f) durante los 7 años de seguimiento

Como puede observarse en las Tablas 41, 42, 43, 44, 45 y 46 , en las que realiza una comparativa del peso y la talla en función de la edad y la morfología tiroidea, los tres grupos presentaron valores de peso y talla próximos a los de la población española de referencia<sup>308</sup>.

Tabla 41. Evolución del peso, comparativa entre el grupo de tiroides eutópicos y el de tiroides ectópicos.

|           |                 | 6 meses      | 1 año        | 2 años       | 3 años       | 4 años       | 5 años       | 6 años       | 7 años       |
|-----------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Eutópicos | Peso (kg)       | 7,90 ± 1,01  | 10,83 ± 1,55 | 13,23 ± 1,82 | 15,28 ± 2,48 | 17,47 ± 3,27 | 20,30 ± 4,09 | 23,66 ± 5,53 | 28,30 ± 8,31 |
|           | Z-score<br>Peso | -0,08 ± 0,95 | -0,47 ± 1,03 | -0,37 ± 1,09 | -0,19 ± 1,06 | -0,20 ± 1,14 | -0,04 ± 1,17 | 0,08 ± 1,31  | 0,37 ± 1,62  |
| Ectópicos | Peso (kg)       | 7,90 ± 0,85  | 11,03 ± 1,55 | 13,41 ± 1,09 | 15,53 ± 1,83 | 17,88 ± 2,28 | 20,94 ± 2,24 | 23,22 ± 3,33 | 25,92 ± 3,70 |
|           | Z-score<br>Peso | 0,15 ± 0,81  | -0,11 ± 1,00 | -0,14 ± 0,99 | 0,01 ± 0,84  | -0,02 ± 0,03 | 0,03 ± 0,78  | -0,03 ± 0,75 | -0,11 ± 0,70 |
| <i>P</i>  | Z-score<br>Peso | 0,084        | <0,001       | 0,002        | 0,025        | 0,101        | 0,633        | 0,565        | 0,097        |

Tabla 42. Evolución del peso, comparativa entre el grupo de tiroides eutópicos y el de agenesias.

|           |                 | 6 meses      | 1 año        | 2 años       | 3 años       | 4 años       | 5 años       | 6 años       | 7 años       |
|-----------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Eutópicos | Peso (kg)       | 7,90 ± 1,01  | 10,83 ± 1,55 | 13,23 ± 1,82 | 15,28 ± 2,48 | 17,47 ± 3,27 | 20,30 ± 4,09 | 23,66 ± 5,53 | 28,30 ± 8,31 |
|           | Z-score<br>Peso | -0,08 ± 0,95 | -0,47 ± 1,03 | -0,37 ± 1,09 | -0,19 ± 1,06 | -0,20 ± 1,14 | -0,04 ± 1,17 | 0,08 ± 1,31  | 0,37 ± 1,62  |
| Agenesias | Peso (kg)       | 7,86 ± 1,14  | 11,24 ± 1,68 | 13,67 ± 1,77 | 15,78 ± 1,90 | 19,20 ± 2,50 | 20,94 ± 2,25 | 24,16 ± 3,13 | 26,22 ± 4,40 |
|           | Z-score<br>Peso | 0,07 ± 0,97  | 0,01 ± 1,11  | -0,02 ± 1,00 | 0,05 ± 0,77  | 0,42 ± 0,87  | 0,14 ± 0,65  | 0,25 ± 0,80  | 0,00 ± 0,92  |
| <i>P</i>  | Z-score<br>Peso | 0,473        | <0,001       | 0,001        | 0,084        | 0,001        | 0,264        | 0,471        | 0,265        |

Tabla 43. Evolución del peso, comparativa entre el grupo de tiroides ectópicos y el de agenesias.

|           |                 | 6 meses     | 1 año        | 2 años       | 3 años       | 4 años       | 5 años       | 6 años       | 7 años       |
|-----------|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Ectópicos | Peso (kg)       | 7,90 ± 0,85 | 11,03 ± 1,55 | 13,41 ± 1,09 | 15,53 ± 1,83 | 17,88 ± 2,28 | 20,94 ± 2,24 | 23,22 ± 3,33 | 25,92 ± 3,70 |
|           | Z-score<br>Peso | 0,15 ± 0,81 | -0,11 ± 1,00 | -0,14 ± 0,99 | 0,01 ± 0,84  | -0,02 ± 0,03 | 0,03 ± 0,78  | -0,03 ± 0,75 | -0,11 ± 0,70 |
| Agenesias | Peso (kg)       | 7,86 ± 1,14 | 11,24 ± 1,68 | 13,67 ± 1,77 | 15,78 ± 1,90 | 19,20 ± 2,50 | 20,94 ± 2,25 | 24,16 ± 3,13 | 26,22 ± 4,40 |
|           | Z-score<br>Peso | 0,07 ± 0,97 | 0,01 ± 1,11  | -0,02 ± 1,00 | 0,05 ± 0,77  | 0,42 ± 0,87  | 0,14 ± 0,65  | 0,25 ± 0,80  | 0,00 ± 0,92  |
| <i>P</i>  | Z-score<br>Peso | 0,688       | 0,192        | 0,234        | 0,724        | 0,002        | 0,306        | 0,060        | 0,530        |

Tabla 44. Evolución de la talla, comparativa entre el grupo de tiroides eutópicos y el de tiroides ectópicos.

|           |               | 6 meses      | 1 año        | 2 años       | 3 años       | 4 años        | 5 años        | 6 años        | 7 años        |
|-----------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Eutópicos | Talla (cm)    | 67,77 ± 2,55 | 80,93 ± 4,47 | 90,51 ± 4,40 | 97,42 ± 4,42 | 104,87 ± 4,84 | 112,32 ± 4,90 | 119,53 ± 5,53 | 126,50 ± 5,86 |
|           | Z-score Talla | 0,12 ± 0,90  | -0,11 ± 1,06 | -0,37 ± 1,18 | -0,43 ± 1,03 | -0,34 ± 1,00  | -0,13 ± 1,02  | 0,01 ± 1,02   | 0,23 ± 1,08   |
| Ectópicos | Talla (cm)    | 67,77 ± 2,26 | 81,02 ± 4,42 | 90,17 ± 5,99 | 98,03 ± 4,06 | 105,67 ± 4,12 | 112,48 ± 4,34 | 118,78 ± 4,73 | 124,62 ± 4,83 |
|           | Z-score Talla | 0,37 ± 0,82  | 0,12 ± 1,00  | -0,29 ± 1,03 | -0,20 ± 0,89 | -0,14 ± 0,98  | -0,10 ± 0,86  | -0,14 ± 0,86  | -0,14 ± 0,87  |
| <i>P</i>  | Z-score Peso  | 0,045        | <0,001       | 0,410        | 0,017        | 0,069         | 0,787         | 0,312         | 0,040         |

Tabla 45. Evolución de la talla, comparativa entre el grupo de tiroides eutópicos y el de agenesias.

|           |               | 6 meses      | 1 año        | 2 años       | 3 años       | 4 años        | 5 años        | 6 años        | 7 años        |
|-----------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Eutópicos | Talla (cm)    | 67,77 ± 2,55 | 80,93 ± 4,47 | 90,51 ± 4,40 | 97,42 ± 4,42 | 104,87 ± 4,84 | 112,32 ± 4,90 | 119,53 ± 5,53 | 126,50 ± 5,86 |
|           | Z-score Talla | 0,12 ± 0,90  | -0,11 ± 1,06 | -0,37 ± 1,18 | -0,43 ± 1,03 | -0,34 ± 1,00  | -0,13 ± 1,02  | 0,01 ± 1,02   | 0,23 ± 1,08   |
| Agenesias | Talla (cm)    | 67,39 ± 2,80 | 80,48 ± 4,87 | 91,01 ± 4,50 | 98,44 ± 4,23 | 107,62 ± 4,63 | 113,65 ± 5,03 | 120,31 ± 4,62 | 125,06 ± 5,67 |
|           | Z-score Talla | 0,22 ± 0,90  | -0,08 ± 1,30 | -0,12 ± 1,03 | -0,18 ± 0,87 | 0,24 ± 0,98   | 0,11 ± 1,00   | 0,24 ± 0,94   | 0,11 ± 1,12   |
| <i>P</i>  | Z-score Peso  | 0,611        | 0,824        | 0,410        | 0,030        | 0,001         | 0,192         | 0,309         | 0,451         |

Tabla 46. Evolución de la talla, comparativa entre el grupo de tiroides ectópicos y el de agenesias.

|           |               | 6 meses      | 1 año        | 2 años       | 3 años       | 4 años        | 5 años        | 6 años        | 7 años        |
|-----------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ectópicos | Talla (cm)    | 67,77 ± 2,26 | 81,02 ± 4,42 | 90,17 ± 5,99 | 98,03 ± 4,06 | 105,67 ± 4,12 | 112,48 ± 4,34 | 118,78 ± 4,73 | 124,62 ± 4,83 |
|           | Z-score Talla | 0,37 ± 0,82  | 0,12 ± 1,00  | -0,29 ± 1,03 | -0,20 ± 0,89 | -0,14 ± 0,98  | -0,10 ± 0,86  | -0,14 ± 0,86  | -0,14 ± 0,87  |
| Agenesias | Talla (cm)    | 67,39 ± 2,80 | 80,48 ± 4,87 | 91,01 ± 4,50 | 98,44 ± 4,23 | 107,62 ± 4,63 | 113,65 ± 5,03 | 120,31 ± 4,62 | 125,06 ± 5,67 |
|           | Z-score Talla | 0,22 ± 0,90  | -0,08 ± 1,30 | -0,12 ± 1,03 | -0,18 ± 0,87 | 0,24 ± 0,98   | 0,11 ± 1,00   | 0,24 ± 0,94   | 0,11 ± 1,12   |
| <i>P</i>  | Z-score Peso  | 0,393        | 0,059        | 0,149        | 0,847        | 0,010         | 0,153         | 0,028         | 0,457         |

### 4.3.2. Valores de TSH

En la Figura 23 se representan los valores de TSH en función de la edad y el grupo diagnóstico entre el mes y los siete años de edad (n = 5888) y en la Tabla 47 se detallan los valores numéricos agrupados por edad. El grupo de pacientes con tiroides eutópico presentó valores más altos de TSH que los otros dos grupos en la mayoría de los grupos etarios, aunque las

diferencias sólo fueron estadísticamente significativas entre los dos y los diez meses de edad. Los valores de las ectopias y las agenesias fueron más parecidos, únicamente se diferenciaron de forma significativa durante los dos primeros meses y a los once meses. Las medianas de TSH se encontraron en el rango objetivo excepto a los dos y a los cuatro meses en los tiroides eutópicos y entre los dos y los ocho meses en los tiroides ectópicos y las agenesias tiroideas, cuando estuvieron por debajo del rango normal.

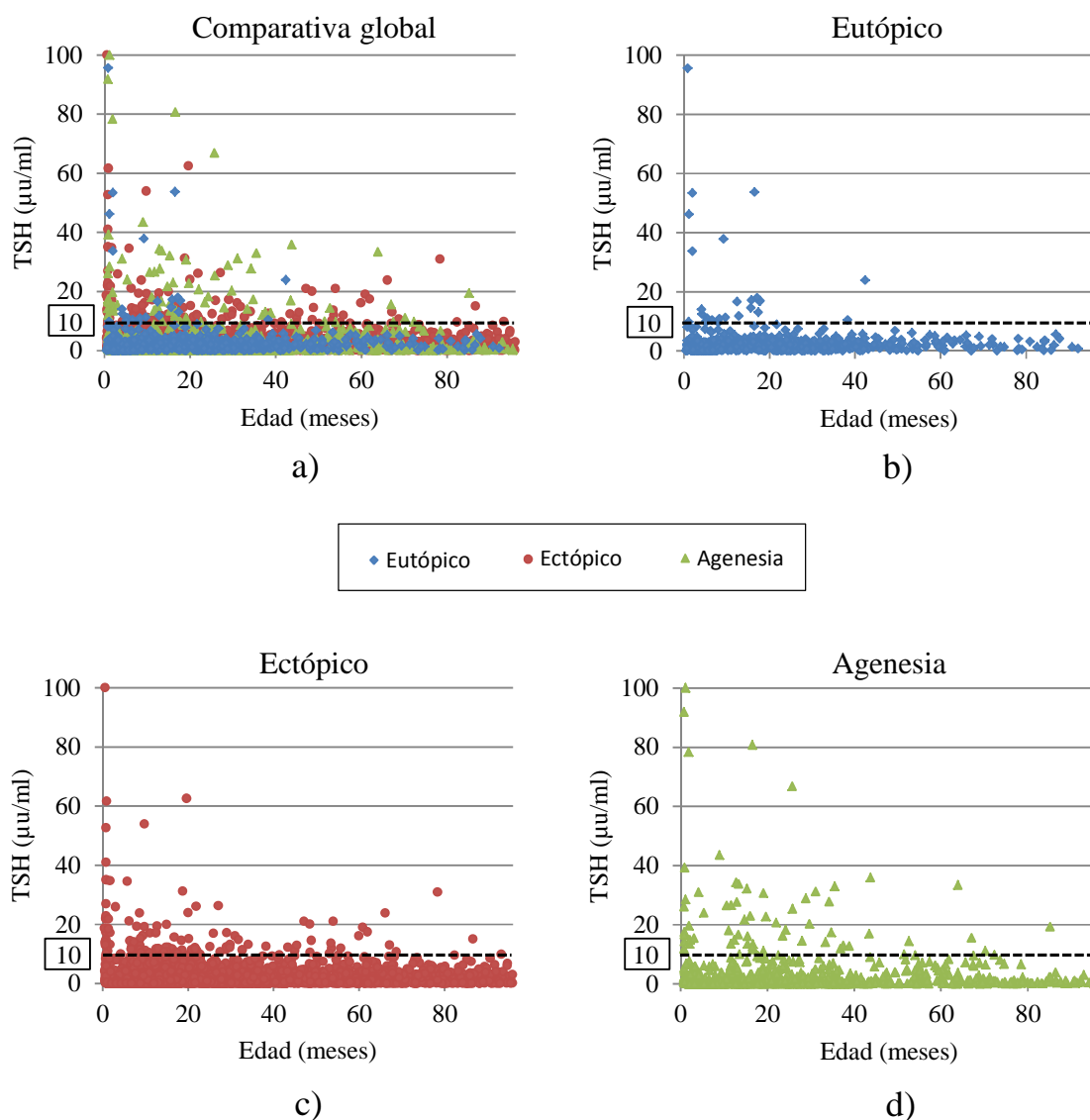


Figura 23. Valores de TSH durante el seguimiento: a) Global; b) Tiroides eutópicos; c) Tiroides ectópicos; d) Agenesias tiroideas

Tabla 47. Valores de TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) en función de la edad y la morfología tiroidea

| Edad          | TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) |                    |                    |                    |
|---------------|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|               | Global                   | Eutópico           | Ectópico           | Agnesia            |
| 1 mes         | 0,41 (0,12 – 2,09)       | 0,68 (0,15 – 3,34) | 0,22 (0,09 – 1,05) | 0,69 (0,37 – 3,71) |
| 2 meses       | 0,09 (0,03 – 0,80)       | 0,31 (0,04 – 1,60) | 0,05 (0,02 – 0,23) | 0,15 (0,05 – 2,71) |
| 3 meses       | 0,06 (0,02 – 0,66)       | 0,46 (0,03 – 1,88) | 0,03 (0,01 – 0,14) | 0,05 (0,03 – 0,64) |
| 4 meses       | 0,07 (0,02 – 0,64)       | 0,29 (0,03 – 1,89) | 0,04 (0,02 – 0,20) | 0,07 (0,03 – 0,44) |
| 5 meses       | 0,21 (0,03 – 1,27)       | 0,69 (0,10 – 2,01) | 0,07 (0,02 – 0,47) | 0,07 (0,02 – 0,32) |
| 6 meses       | 0,29 (0,04 – 1,89)       | 1,36 (0,24 – 2,83) | 0,07 (0,03 – 1,01) | 0,06 (0,04 – 0,49) |
| 7 – 8 meses   | 0,66 (0,10 – 2,40)       | 1,34 (0,31 – 2,85) | 0,28 (0,05 – 2,25) | 0,18 (0,07 – 0,66) |
| 9 – 10 meses  | 1,13 (0,22 – 2,90)       | 1,70 (0,74 – 3,25) | 0,90 (0,12 – 3,02) | 0,44 (0,06 – 1,93) |
| 11 – 12 meses | 1,33 (0,21 – 3,78)       | 1,73 (0,64 – 3,37) | 0,82 (0,11 – 3,14) | 3,39 (0,24 – 6,85) |
| 13 – 15 meses | 1,27 (0,31 – 3,40)       | 1,76 (0,68 – 3,07) | 1,08 (0,24 – 3,65) | 1,02 (0,11 – 3,65) |
| 16 – 18 meses | 1,39 (0,30 – 3,40)       | 1,86 (0,85 – 3,23) | 0,93 (0,17 – 3,52) | 0,90 (0,25 – 3,96) |
| 19 – 21 meses | 1,37 (0,35 – 3,25)       | 1,48 (0,82 – 2,90) | 1,21 (0,22 – 3,08) | 2,06 (0,36 – 4,43) |
| 22 – 24 meses | 1,24 (0,29 – 2,96)       | 1,48 (0,50 – 2,85) | 0,78 (0,18 – 2,61) | 1,27 (0,48 – 4,63) |
| 25 – 27 meses | 1,31 (0,30 – 2,77)       | 1,48 (0,71 – 2,44) | 1,10 (0,20 – 3,11) | 1,18 (0,08 – 3,62) |
| 28 – 30 meses | 1,23 (0,31 – 2,51)       | 1,43 (0,67 – 2,52) | 0,92 (0,22 – 2,70) | 0,45 (0,09 – 2,61) |
| 31 – 33 meses | 1,23 (0,31 – 2,89)       | 1,67 (0,83 – 2,77) | 0,89 (0,22 – 3,26) | 0,31 (0,13 – 3,51) |
| 34 – 35 meses | 1,32 (0,23 – 2,80)       | 1,41 (0,63 – 2,62) | 1,22 (0,14 – 3,16) | 1,25 (0,08 – 3,95) |
| 3 años        | 1,22 (0,30 – 2,77)       | 1,79 (0,65 – 2,86) | 1,03 (0,28 – 2,74) | 0,57 (0,11 – 1,97) |
| 4 años        | 1,55 (0,35 – 3,39)       | 2,05 (0,41 – 3,31) | 1,31 (0,22 – 3,20) | 1,72 (0,33 – 4,45) |
| 5 años        | 1,79 (0,45 – 3,59)       | 1,84 (0,90 – 3,29) | 1,79 (0,37 – 3,86) | 1,31 (0,42 – 4,25) |
| 6 años        | 1,41 (0,39 – 3,06)       | 1,54 (0,63 – 3,01) | 1,88 (0,34 – 3,47) | 0,63 (0,24 – 0,99) |
| 7 años        | 1,14 (0,34 – 2,97)       | 1,95 (0,65 – 3,56) | 0,99 (0,23 – 3,05) | 0,78 (0,42 – 1,35) |

Únicamente se registraron 213 determinaciones (3,6% del total) con valores de TSH por encima de  $10 \mu\text{U/ml}$ . Estos episodios fueron más frecuentes en las agnesias frente a los eutópicos permanentes y los ectópicos (7,4% frente a 3,9% y 3,3%,  $P < 0,001$ ). En 194 casos (91,1%) la TSH descendió por debajo de  $10 \mu\text{U/ml}$  en el control posterior realizado al mes y en los 19 restantes (8,9%), la TSH se normalizó en el siguiente control analítico. Ningún paciente presentó más de dos controles seguidos con TSH por encima de  $10 \mu\text{U/ml}$ .

### 4.3.3. Valores de T4L

Los valores de T4L se representan en la Figura 24 y se detallan en la Tabla 48. Durante los primeros meses de vida el grupo de pacientes con tiroides eutópico presentó valores de T4L inferiores (aunque dentro de objetivos) a los otros dos grupos y con la edad se fueron aproximando (diferencias estadísticamente significativas hasta los tres años de edad). Entre los pacientes con tiroides ectópico y agnesia tiroidea no encontramos diferencias significativas en los valores de T4L. Durante todo el seguimiento solamente hubo una determinación con valores de T4L por debajo del rango normal (una agnesia).

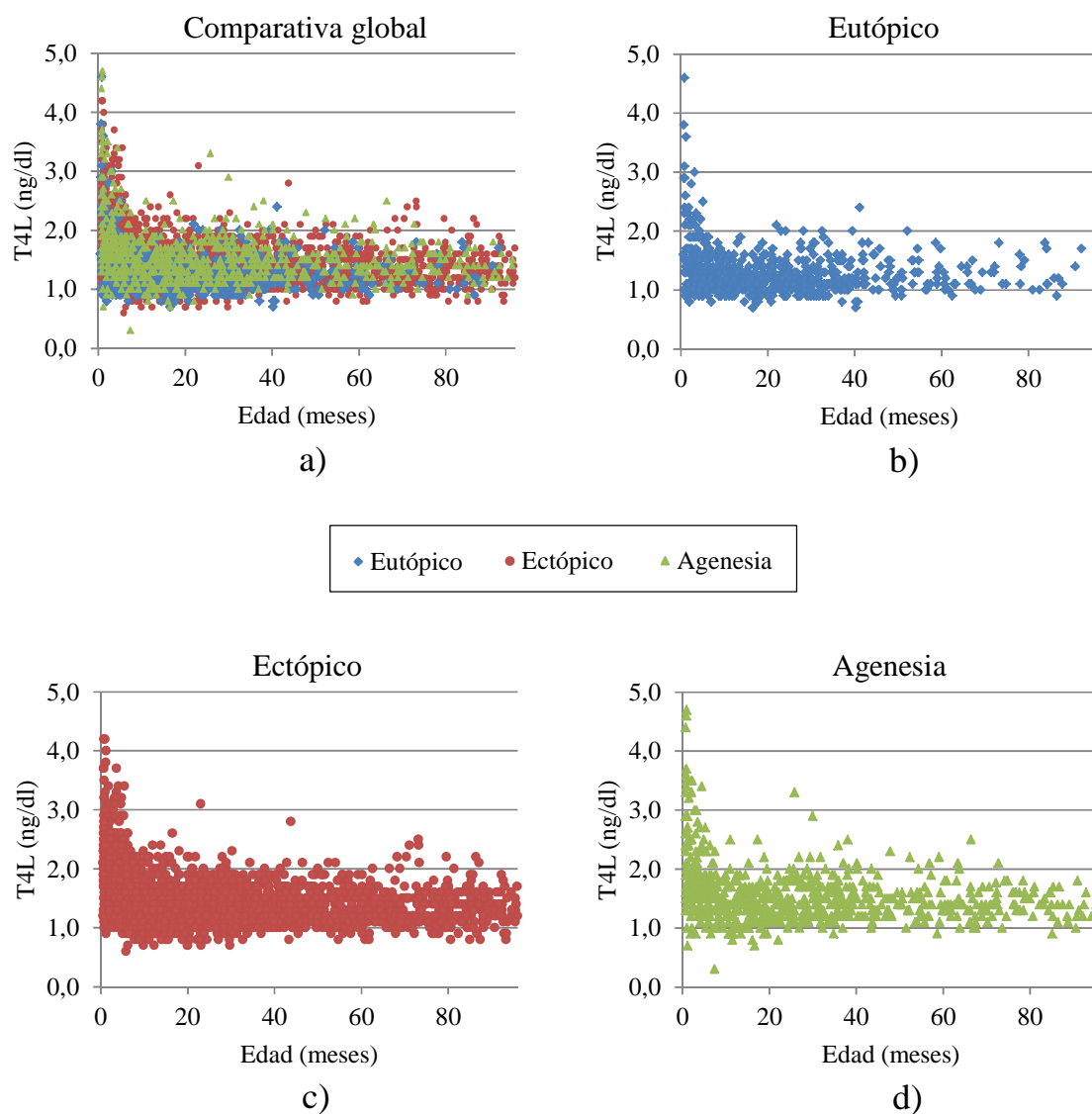


Figura 24. Valores de T4L durante el seguimiento: a) Global; b) Tiroides eutópicos; c) Tiroides ectópicos; d) Agenesias tiroideas

Tabla 48. Valores de T4L (ng/dl) en función de la edad y la morfología tiroidea

| Edad          | T4L (ng/dl)     |                 |                 |                 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|               | Global          | Eutópico        | Ectópico        | Agenesia        |
| 1 mes         | 1,7 (1,4 – 2,2) | 1,5 (1,2 – 1,9) | 1,9 (1,5 – 2,2) | 1,9 (1,6 – 2,4) |
| 2 meses       | 1,7 (1,4 – 2,4) | 1,5 (1,2 – 1,9) | 2,0 (1,6 – 2,3) | 1,7 (1,4 – 2,0) |
| 3 meses       | 1,6 (1,3 – 2,0) | 1,4 (1,2 – 1,7) | 1,8 (1,5 – 2,1) | 1,7 (1,5 – 2,1) |
| 4 meses       | 1,5 (1,3 – 1,9) | 1,3 (1,1 – 1,6) | 1,7 (1,4 – 2,0) | 1,5 (1,4 – 1,8) |
| 5 meses       | 1,4 (1,2 – 1,7) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,5 (1,3 – 1,8) | 1,6 (1,3 – 1,8) |
| 6 meses       | 1,3 (1,1 – 1,6) | 1,2 (1,0 – 1,4) | 1,4 (1,2 – 1,7) | 1,6 (1,4 – 1,8) |
| 7 – 8 meses   | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,0 – 1,4) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,5 (1,3 – 1,8) |
| 9 – 10 meses  | 1,3 (1,1 – 1,4) | 1,1 (1,0 – 1,3) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,4 (1,3 – 1,8) |
| 11 – 12 meses | 1,2 (1,1 – 1,4) | 1,2 (1,1 – 1,3) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,3 (1,1 – 1,5) |
| 13 – 15 meses | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,1 – 1,3) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,5 (1,3 – 1,6) |
| 16 – 18 meses | 1,3 (1,1 – 1,4) | 1,1 (1,0 – 1,3) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,4 (1,2 – 1,5) |
| 19 – 21 meses | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,0 – 1,4) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,3 (1,2 – 1,5) |
| 22 – 24 meses | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,1 – 1,4) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,4 (1,3 – 1,5) |
| 25 – 27 meses | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,1 – 1,4) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,4 (1,2 – 1,8) |
| 28 – 30 meses | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,0 – 1,4) | 1,4 (1,2 – 1,5) | 1,5 (1,3 – 1,7) |
| 31 – 33 meses | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,2 (1,1 – 1,3) | 1,3 (1,1 – 1,6) | 1,5 (1,2 – 1,7) |
| 34 – 35 meses | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,2 (1,1 – 1,4) | 1,4 (1,3 – 1,5) | 1,5 (1,2 – 1,7) |
| 3 años        | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,4 (1,3 – 1,7) |
| 4 años        | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,4 (1,3 – 1,6) |
| 5 años        | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,3 (1,1 – 1,4) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,4 (1,3 – 1,5) |
| 6 años        | 1,4 (1,2 – 1,5) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,4 (1,2 – 1,5) | 1,6 (1,4 – 1,6) |
| 7 años        | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,3 (1,1 – 1,5) | 1,3 (1,2 – 1,5) | 1,4 (1,2 – 1,6) |

### 4.3.4. Determinaciones analíticas dentro de objetivos

En la Tabla 49 se presenta el porcentaje de muestras que presentaron valores de T4L y TSH dentro de los objetivos.

Tabla 49. Porcentaje de muestras en objetivos bioquímicos según la edad y la morfología tiroidea

| Edad          | Global | Eutópico | Ectópico | Agenesia |
|---------------|--------|----------|----------|----------|
| 1 mes         | 42,3   | 55,9     | 33,3     | 26,7     |
| 2 meses       | 44,1   | 56,0     | 28,2     | 50,0     |
| 3 meses       | 41,7   | 53,2     | 31,4     | 37,1     |
| 4 meses       | 45,8   | 54,3     | 35,0     | 50,0     |
| 5 meses       | 59,7   | 73,3     | 47,7     | 50,0     |
| 6 meses       | 58,6   | 68,3     | 48,5     | 55,6     |
| 7 – 8 meses   | 68,1   | 71,2     | 61,4     | 74,1     |
| 9 – 10 meses  | 71,7   | 74,0     | 67,7     | 66,7     |
| 11 – 12 meses | 69,6   | 78,1     | 66,9     | 52,9     |
| 13 – 15 meses | 74,4   | 74,0     | 58,8     | 44,4     |
| 16 – 18 meses | 74,2   | 66,1     | 61,6     | 48,8     |
| 19 – 21 meses | 78,1   | 69,6     | 61,4     | 60,0     |
| 22 – 24 meses | 78,4   | 75,2     | 64,8     | 58,3     |
| 25 – 27 meses | 76,5   | 76,2     | 63,0     | 41,4     |
| 28 – 30 meses | 74,4   | 71,9     | 63,5     | 46,2     |
| 31 – 33 meses | 81,8   | 75,3     | 61,2     | 48,1     |
| 34 – 35 meses | 87,2   | 83,0     | 69,5     | 41,4     |
| 3 años        | 69,4   | 70,2     | 67,9     | 55,7     |
| 4 años        | 67,7   | 73,8     | 64,2     | 59,6     |
| 5 años        | 72,9   | 80,6     | 69,2     | 65,3     |
| 6 años        | 68,1   | 76,0     | 69,7     | 43,8     |
| 7 años        | 68,9   | 74,3     | 65,7     | 70,8     |

En la Figura 25 se representan de forma gráfica dichos datos. Los pacientes con tiroides eutópico fueron los que presentaron valores de TSH y T4L más frecuentemente dentro de los objetivos fijados (75,0% frente a 68,2% las ectopias y 62,1% las agenesias,  $P < 0,01$ ).

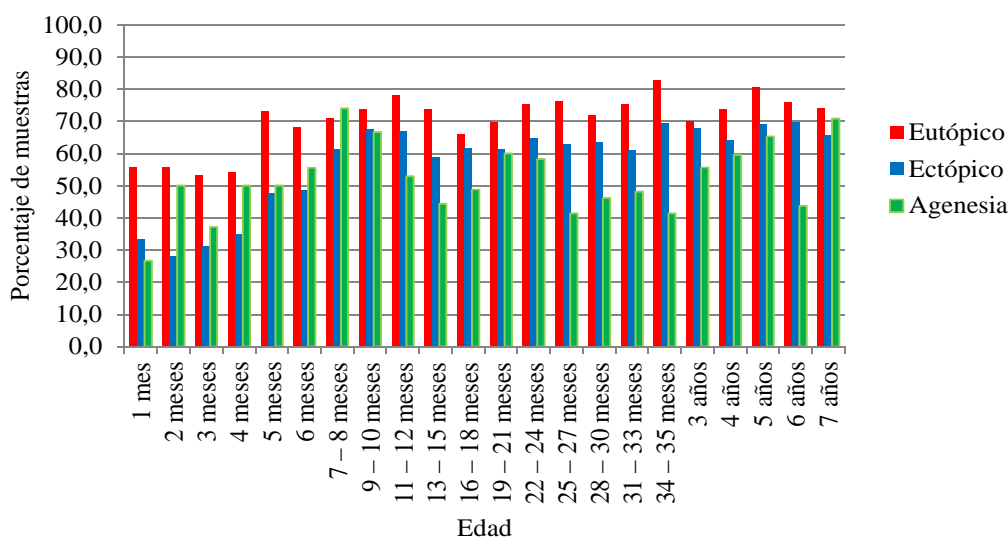


Figura 25. Muestras dentro de objetivos bioquímicos en función de la edad y la morfología tiroidea.

### 4.3.5. Dosis de LT4

En la Tabla 50 se presenta la dosis de LT4 recibida por los pacientes con HC en función de la edad. En todos los grupos de edad la dosis recibida por el grupo de pacientes con tiroides eutópico fue inferior a la de los pacientes con tiroides ectópico y agenesia tiroidea ( $P < 0,01$ ). La dosis recibida por el grupo con agenesia tiroidea fue superior que la recibida por los pacientes con tiroides ectópico, sin embargo esta diferencia sólo alcanzó significación estadística a los 3 y a los 5 años de edad ( $P < 0,01$  y  $P < 0,05$ , respectivamente).

En las Figuras 26 y 27 se presenta la distribución de la dosis de LT4 recibida únicamente por los pacientes con las determinaciones de T4L y TSH en objetivos. En la Tabla 51 se detallan los valores numéricos.

La dosis recibida por el grupo de pacientes con tiroides eutópico fue inferior a la que recibieron los pacientes con tiroides ectópico en todos los grupos de edad de forma significativa ( $P < 0,001$ ) y menor que la del grupo con agenesia tiroidea a partir de los 2 meses de edad ( $P < 0,005$ , al mes de vida la dosis fue menor pero no llegó a alcanzar significación estadística,  $P = 0,054$ ).

En cuanto a la comparación entre los pacientes con tiroides ectópico y agenesia tiroidea durante los primeros 27 meses de vida no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A partir de entonces la dosis recibida por los pacientes con agenesia fue superior, de forma estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ), excepto en el intervalo 34 – 35 meses y a los 4 años de edad ( $P = 0,066$  y  $P = 0,609$ , respectivamente).

Tabla 50. Dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) en función de la edad

| Edad          | Dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |                                  |                                   |                                    |
|---------------|---|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|               | Global  | Eutópico                         | Ectópico                          | Agenesia                           |
| 1 mes         | 8,9 $\pm$ 2,0<br>8,8 (7,5 – 10,3)                   | 7,8 $\pm$ 1,9<br>7,6 (6,3 – 9,2) | 9,5 $\pm$ 1,7<br>9,3 (8,3 – 10,6) | 10,0 $\pm$ 2,0<br>9,7 (8,6 – 11,6) |
| 2 meses       | 7,3 $\pm$ 1,9<br>7,4 (5,9 – 8,6)                    | 6,1 $\pm$ 1,7<br>5,9 (4,8 – 7,3) | 8,1 $\pm$ 1,4<br>8,0 (7,2 – 9,2)  | 8,5 $\pm$ 1,8<br>8,2 (7,2 – 10,1)  |
| 3 meses       | 6,4 $\pm$ 1,7<br>6,4 (5,4 – 7,5)                    | 5,2 $\pm$ 1,6<br>5,1 (4,3 – 6,3) | 6,9 $\pm$ 1,3<br>6,9 (6,1 – 7,9)  | 7,3 $\pm$ 1,4<br>6,9 (6,3– 8,2)    |
| 4 meses       | 5,6 $\pm$ 1,5<br>5,6 (4,6 – 6,7)                    | 4,7 $\pm$ 1,4<br>4,8 (3,8 – 5,8) | 6,1 $\pm$ 1,2<br>6,1 (5,3 – 6,9)  | 6,4 $\pm$ 1,5<br>5,9 (5,2 – 7,4)   |
| 5 meses       | 5,1 $\pm$ 1,5<br>5,1 (3,9 – 6,2)                    | 4,4 $\pm$ 1,6<br>4,0 (3,4 – 5,2) | 5,5 $\pm$ 1,2<br>5,5 (4,8 – 6,4)  | 5,9 $\pm$ 1,2<br>5,7 (4,8 – 6,7)   |
| 6 meses       | 4,8 $\pm$ 1,4<br>4,7 (3,7 – 5,7)                    | 4,1 $\pm$ 1,4<br>3,7 (3,2 – 4,6) | 5,2 $\pm$ 1,2<br>5,1 (4,6 – 5,9)  | 5,6 $\pm$ 1,6<br>5,4 (4,7 – 5,9)   |
| 7 – 8 meses   | 4,5 $\pm$ 1,2<br>4,5 (3,7 – 5,3)                    | 4,0 $\pm$ 1,5<br>3,7 (3,0 – 4,7) | 4,8 $\pm$ 0,9<br>4,8 (4,1 – 5,6)  | 4,9 $\pm$ 0,8<br>4,9 (4,3 – 5,3)   |
| 9 – 10 meses  | 4,4 $\pm$ 1,3<br>4,4 (3,6 – 5,3)                    | 3,8 $\pm$ 1,3<br>3,6 (2,8 – 4,5) | 4,8 $\pm$ 0,9<br>4,7 (4,0 – 5,4)  | 5,3 $\pm$ 1,5<br>5,0 (4,4 – 5,49)  |
| 11 – 12 meses | 4,2 $\pm$ 1,3<br>4,1 (3,4 – 5,0)                    | 3,6 $\pm$ 1,3<br>3,3 (2,7 – 4,2) | 4,7 $\pm$ 1,1<br>4,5 (4,0 – 5,2)  | 4,7 $\pm$ 1,3<br>4,5 (3,9 – 5,3)   |
| 13 – 15 meses | 4,4 $\pm$ 1,3<br>4,3 (3,5 – 5,2)                    | 3,8 $\pm$ 1,5<br>3,8 (2,7 – 4,7) | 4,7 $\pm$ 1,1<br>4,7 (3,9 – 5,3)  | 4,8 $\pm$ 1,0<br>4,8 (4,3 – 5,3)   |
| 16 – 18 meses | 4,3 $\pm$ 1,3<br>4,4 (3,4 – 5,0)                    | 3,6 $\pm$ 1,4<br>3,5 (2,5 – 4,6) | 4,6 $\pm$ 1,0<br>4,6 (3,9 – 5,2)  | 5,1 $\pm$ 1,1<br>4,9 (4,1 – 5,6)   |
| 19 – 21 meses | 4,3 $\pm$ 1,3<br>4,4 (3,4 – 5,1)                    | 3,6 $\pm$ 1,4<br>3,3 (2,4 – 4,7) | 4,6 $\pm$ 0,9<br>4,5 (4,0 – 5,2)  | 5,0 $\pm$ 1,0<br>4,9 (4,3 – 5,5)   |
| 22 – 24 meses | 4,2 $\pm$ 1,3<br>4,3 (3,4 – 5,2)                    | 3,5 $\pm$ 1,3<br>3,3 (2,4 – 4,5) | 4,6 $\pm$ 1,0<br>4,5 (3,9 – 5,2)  | 5,1 $\pm$ 1,1<br>4,9 (4,2 – 5,9)   |
| 25 – 27 meses | 4,2 $\pm$ 1,3<br>4,3 (3,3 – 5,1)                    | 3,4 $\pm$ 1,4<br>3,1 (2,1 – 4,4) | 4,6 $\pm$ 1,0<br>4,5 (4,0 – 5,2)  | 5,1 $\pm$ 1,0<br>5,1 (4,3 – 5,8)   |
| 28 – 30 meses | 4,0 $\pm$ 1,3<br>4,1 (3,2 – 5,0)                    | 3,2 $\pm$ 1,4<br>3,0 (2,1 – 4,2) | 4,5 $\pm$ 0,9<br>4,3 (3,9 – 5,0)  | 4,9 $\pm$ 0,9<br>5,1 (4,2 – 5,5)   |
| 31 – 33 meses | 4,0 $\pm$ 1,3<br>4,1 (3,1 – 4,9)                    | 3,2 $\pm$ 1,4<br>3,0 (2,1 – 4,2) | 4,4 $\pm$ 0,9<br>4,4 (3,1 – 4,9)  | 5,0 $\pm$ 0,8<br>5,0 (4,5 – 5,7)   |
| 34 – 35 meses | 3,9 $\pm$ 1,3<br>4,0 (3,2 – 4,8)                    | 3,0 $\pm$ 1,2<br>2,9 (1,9 – 3,9) | 4,4 $\pm$ 1,0<br>4,4 (3,8 – 5,0)  | 4,8 $\pm$ 1,0<br>4,7 (4,0 – 5,5)   |
| 3 años        | 3,9 $\pm$ 1,2<br>4,0 (3,2 – 4,7)                    | 3,3 $\pm$ 1,3<br>3,3 (2,2 – 4,2) | 4,2 $\pm$ 0,8<br>4,2 (3,7 – 4,7)  | 4,8 $\pm$ 0,9<br>4,6 (4,2 – 5,2)   |
| 4 años        | 3,8 $\pm$ 1,1<br>3,8 (3,1 – 4,5)                    | 3,3 $\pm$ 1,3<br>3,2 (2,3 – 4,3) | 4,0 $\pm$ 0,9<br>3,9 (3,3 – 4,7)  | 4,2 $\pm$ 0,9<br>3,9 (3,6 – 4,7)   |
| 5 años        | 3,7 $\pm$ 1,1<br>3,6 (3,0 – 4,3)                    | 3,1 $\pm$ 1,3<br>3,0 (2,1 – 4,9) | 3,7 $\pm$ 0,9<br>3,7 (3,1 – 4,3)  | 4,2 $\pm$ 1,0<br>4,1 (3,5 – 5,1)   |
| 6 años        | 3,4 $\pm$ 1,0<br>3,3 (2,7 – 3,9)                    | 2,8 $\pm$ 1,2<br>2,6 (2,1 – 3,7) | 3,5 $\pm$ 0,9<br>3,4 (2,8 – 4,2)  | 3,8 $\pm$ 1,0<br>3,7 (3,0 – 4,5)   |
| 7 años        | 3,2 $\pm$ 1,0<br>3,2 (2,5 – 3,9)                    | 2,8 $\pm$ 1,2<br>2,4 (2,0 – 3,4) | 3,3 $\pm$ 0,8<br>3,2 (2,7 – 3,9)  | 3,7 $\pm$ 1,0<br>3,3 (3,0 – 4,9)   |

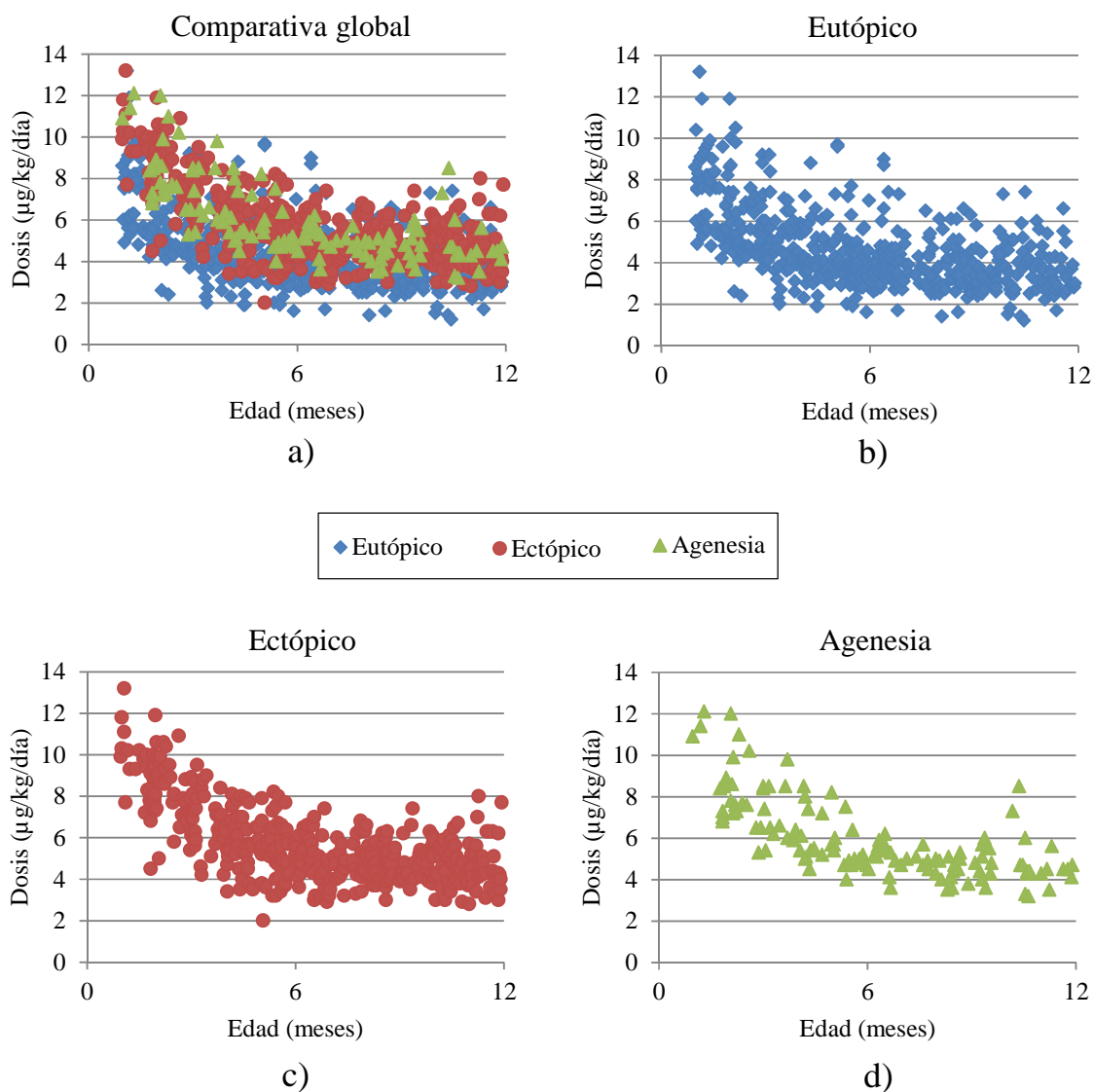


Figura 26. Distribución de la dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) de los pacientes en objetivos bioquímicos durante el primer año de vida: a) Global; b) Tiroides eutópicos; c) Tiroides ectópicos; d) Agenesias tiroideas.

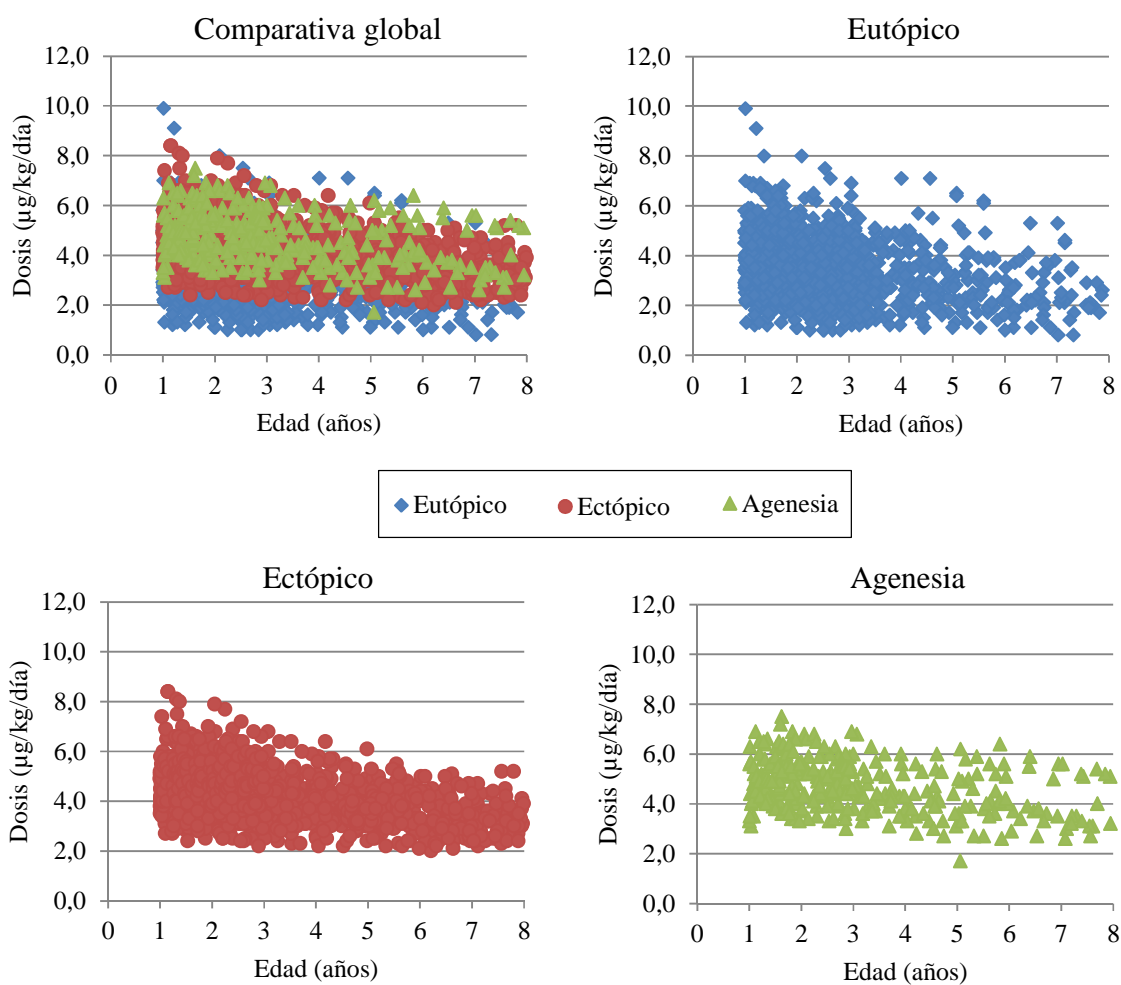


Figura 27. Distribución de la dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) de los pacientes en objetivos bioquímicos entre el año y los 7 años de vida: a) Global; b) Tiroides eutópicos; c) Tiroides ectópicos; d) Agenesias tiroideas

Tabla 51. Dosis de LT4 en función de la edad, con TSH y T4L en objetivos

| EDAD          | GLOBAL                       | EUTÓPICO                     | ECTÓPICO                      | AGENESIA                      |
|---------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 mes         | 8,0 ± 2,0<br>8,0 (6,4 – 9,3) | 7,3 ± 2,0<br>7,4 (5,6 – 8,4) | 8,9 ± 1,6<br>8,9 (7,8 – 9,9)  | 8,8 ± 2,0<br>8,5 (7,1 – 10,7) |
| 2 meses       | 6,8 ± 2,1<br>6,8 (5,1 – 8,6) | 5,7 ± 1,7<br>5,3 (4,7 – 6,7) | 8,3 ± 1,5<br>8,6 (7,1 – 9,5)  | 8,2 ± 1,9<br>7,6 (7,0 – 10,0) |
| 3 meses       | 5,9 ± 1,7<br>6,0 (4,6 – 7,1) | 4,9 ± 1,4<br>4,7 (4,0 – 5,6) | 6,8 ± 1,3<br>6,6 (6,0 – 8,0)  | 7,2 ± 1,4<br>6,6 (6,1 – 8,5)  |
| 4 meses       | 5,2 ± 1,5<br>5,2 (3,9 – 6,1) | 4,3 ± 1,3<br>4,0 (3,5 – 5,2) | 5,9 ± 1,3<br>5,8 (5,2 – 6,7)  | 6,2 ± 1,3<br>5,6 (5,2 – 7,6)  |
| 5 meses       | 4,7 ± 1,5<br>4,7 (3,6 – 5,6) | 4,2 ± 1,5<br>3,8 (3,3 – 4,7) | 5,3 ± 1,14<br>5,3 (4,3 – 6,3) | 5,3 ± 0,9<br>5,0 (4,7 – 5,8)  |
| 6 meses       | 4,6 ± 1,4<br>4,5 (3,4 – 5,4) | 4,0 ± 1,5<br>3,6 (3,1 – 4,5) | 5,0 ± 1,2<br>5,0 (4,3 – 5,9)  | 5,2 ± 0,7<br>5,3 (4,7 – 5,7)  |
| 7 – 8 meses   | 4,4 ± 1,1<br>4,3 (3,6 – 5,1) | 3,8 ± 1,1<br>3,6 (3,0 – 4,3) | 4,8 ± 0,9<br>4,7(4,1 – 5,3)   | 4,6 ± 0,6<br>4,7 (4,2 – 5,0)  |
| 9 – 10 meses  | 4,4 ± 1,2<br>4,3 (3,6 – 5,2) | 3,7 ± 1,2<br>3,5 (2,8 – 4,5) | 4,8 ± 0,9<br>4,8 (4,0 – 5,4)  | 5,0 ± 1,3<br>4,7 (4,3 – 5,7)  |
| 11 – 12 meses | 4,1 ± 1,1<br>4,0 (3,3 – 4,8) | 3,7 ± 1,1<br>3,4 (3,0 – 4,5) | 4,6 ± 1,0<br>4,4 (3,9 – 5,1)  | 4,5 ± 0,9<br>3,8 (3,9 – 4,9)  |
| 13 – 15 meses | 4,4 ± 1,3<br>4,4 (3,5 – 5,2) | 3,8 ± 1,4<br>3,7(2,7 – 4,6)  | 4,6 ± 1,0<br>4,6 (3,9 – 5,2)  | 5,0 ± 0,8<br>5,0 (4,4 – 5,3)  |
| 16 – 18 meses | 4,4 ± 1,2<br>4,5 (3,5 – 5,0) | 3,6 ± 1,3<br>3,5 (2,5 – 4,5) | 4,6 ± 0,9<br>4,6 (4,0 – 5,0)  | 4,9 ± 0,8<br>4,7 (4,2 – 5,4)  |
| 19 – 21 meses | 4,3 ± 1,2<br>4,4 (3,4 – 5,2) | 3,6 ± 1,3<br>3,4 (2,5 – 4,5) | 4,6 ± 0,9<br>4,5 (4,0 – 5,2)  | 4,9 ± 0,9<br>4,7 (4,3 – 5,4)  |
| 22 – 24 meses | 4,2 ± 1,3<br>4,3 (3,3 – 5,0) | 3,2 ± 1,2<br>3,1 (2,3 – 4,1) | 4,6 ± 1,0<br>4,5 (3,9 – 5,3)  | 4,9 ± 1,1<br>4,5 (4,1 – 5,7)  |
| 25 – 27 meses | 4,0 ± 1,3<br>4,2 (3,0 – 5,0) | 3,0 ± 1,2<br>2,9 (2,1 – 3,7) | 4,5 ± 1,0<br>4,4 (3,8 – 5,0)  | 4,8 ± 1,0<br>4,9 (3,9 – 5,4)  |
| 28 – 30 meses | 4,0 ± 1,3<br>4,1 (3,1 – 4,8) | 3,1 ± 1,3<br>2,9 (2,0 – 4,0) | 4,4 ± 0,9<br>4,3 (3,8 – 5,0)  | 4,9 ± 0,8<br>5,1 (4,3 – 5,3)  |
| 31 – 33 meses | 4,0 ± 1,2<br>4,1 (3,2 – 4,9) | 3,2 ± 1,2<br>3,0 (2,0 – 3,9) | 4,3 ± 0,9<br>4,3 (3,8 – 4,9)  | 4,9 ± 0,7<br>4,8 (4,5 – 5,5)  |
| 34 – 35 meses | 3,9 ± 1,3<br>3,9 (3,1 – 4,8) | 2,9 ± 1,2<br>2,8 (1,8 – 3,7) | 4,3 ± 0,9<br>4,0 (3,6 – 4,9)  | 4,9 ± 1,1<br>4,7 (4,4 – 5,8)  |
| 3 años        | 3,8 ± 1,1<br>3,8 (3,1 – 4,4) | 3,2 ± 1,2<br>3,0 (2,2 – 4,1) | 4,1 ± 0,8<br>4,0 (3,6 – 4,5)  | 4,6 ± 0,9<br>4,4 (4,4 – 5,2)  |
| 4 años        | 3,7 ± 1,1<br>3,6 (3,0 – 4,4) | 3,2 ± 1,2<br>3,0 (2,3 – 4,0) | 3,9 ± 0,9<br>3,8 (3,3 – 4,5)  | 4,0 ± 0,9<br>3,9 (3,4 – 4,5)  |
| 5 años        | 3,6 ± 1,1<br>3,6 (2,9 – 4,2) | 3,0 ± 1,3<br>2,9 (2,1 – 3,9) | 3,7 ± 0,8<br>3,6 (3,1 – 4,2)  | 4,3 ± 1,1<br>4,1 (3,6 – 5,2)  |
| 6 años        | 3,2 ± 1,0<br>3,2 (2,6 – 3,8) | 2,5 ± 1,0<br>2,3 (1,9 – 3,4) | 3,4 ± 0,8<br>3,3 (2,9 – 4,0)  | 4,0 ± 1,0<br>3,7 (3,4 – 5,1)  |
| 7 años        | 3,2 ± 1,0<br>3,1 (2,5 – 3,6) | 2,5 ± 1,1<br>2,3(1,9 – 2,9)  | 3,3 ± 0,7<br>3,2 (2,7 – 3,7)  | 3,9 ± 1,1<br>3,5 (3,5 – 5,2)  |

### 4.3.6. Determinaciones fuera de objetivos

#### 4.3.6.a. Episodios de T4L por debajo de objetivos o TSH por encima de objetivos

##### i. T4L en rango normal pero por debajo del objetivo

Del total de 5833 determinaciones, realizadas a partir del mes de edad, se registraron 4402 (75,5%) determinaciones con valores de T4L en objetivo frente a 316 (5,4%) episodios en los que los niveles de T4L se encontraron por debajo del rango objetivo (1,0 ng/dl), todos ellos en la mitad inferior del rango normal para su edad excepto una determinación que estuvo por debajo. Estos episodios fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con tiroides eutópico (8,7% frente a 3,7% en los tiroides ectópicos y 2,5% en las agenesias tiroideas,  $P < 0,05$ ). En la Figura 28 se representan estos episodios en función de la edad.

De los 316 casos con valores de T4L por debajo de objetivo, 76 presentaron además presentaron TSH elevada (1,3% del total de determinaciones). En todos los casos excepto en 4 la T4L ascendió hasta el rango objetivo en el siguiente control analítico (realizado aproximadamente a las cuatro semanas) y en los 4 restantes en control posterior. Ningún paciente presentó más de dos determinaciones seguidas en rango de infratratamiento.

Se registraron 10 determinaciones (0,2%) con T4L por debajo de objetivo y TSH disminuida.

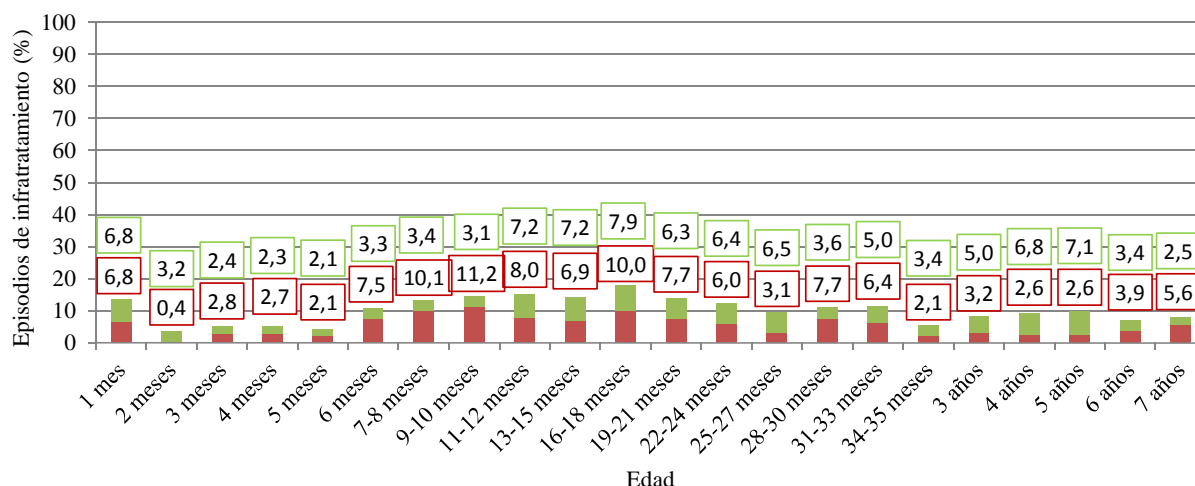


Figura 28. Episodios con T4L < 1,0 ng/dl independientemente del valor de TSH (rojo) y episodios con T4L en rango objetivo y TSH por encima del límite superior para la edad (verde). En el recuadro se señala el porcentaje de determinaciones en cada grupo.

ii. TSH por encima del rango objetivo para la edad (T4L normal o elevada)

Si analizamos los casos de TSH por encima del rango objetivo con T4L normal o elevada, encontramos 291 determinaciones más (5,0% del total de determinaciones, véase Figura 28). De ellos 281 casos se corresponden con determinaciones con T4L en rango objetivo y TSH elevada y en los 10 restantes ambas hormonas se encontraron por encima de objetivos.

Estos episodios fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con agenesia tiroidea (9,4%), que en los tiroides eutópicos (3,4%) y ectópicos (5,1%),  $P < 0,05$ .

En la Figura 29 se representan estos episodios (TSH por encima del objetivo para la edad y T4L normal o elevada) distribuidos en función de la edad. Como se puede apreciar, durante el primer año de vida estos episodios fueron menos frecuentes que en los siguientes años.

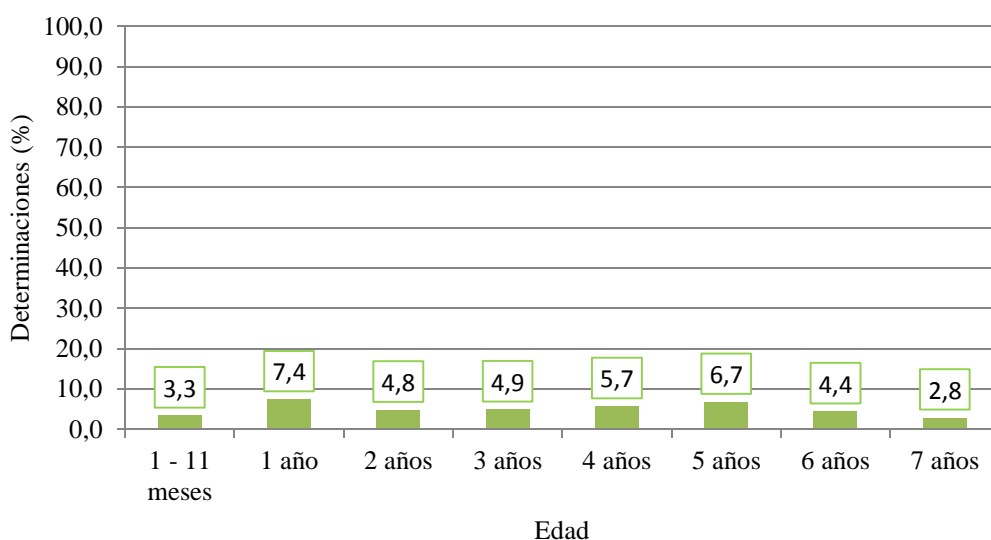


Figura 29. Porcentaje de determinaciones con T4L en objetivo y TSH por encima del mismo en función de la edad. En los recuadros se indica el porcentaje.

iii. Episodios de aumento de dosis de LT4

Se elevó la dosis de LT4 en 630 ocasiones (10,8% del total de determinaciones), en el 82,5% de las ocasiones el aumento de dosis fue de 12,5 µg/día y en el 17,5% restante de 25 µg/día. En la Figura 30 se presenta la distribución de dichos episodios en función de la edad.

En el 90,8% de los casos, la subida de dosis no precisó ajustes de dosis en el control realizado a las 4 semanas, en el 7,6% se precisó otro aumento de dosis y en el 1,7% de los casos tuvo que disminuirse la dosis. En los casos que fue preciso disminuir la dosis el aumento previo fue de 12,5 µg/día en el 70,0% de los casos y de 25 µg/día en el 30,0%. La mediana de TSH pasó de 7,63 (5,87 – 11,78) µU/ml antes del ajuste de la dosis a 0,90 (0,24 – 2,29) µU/ml en el control

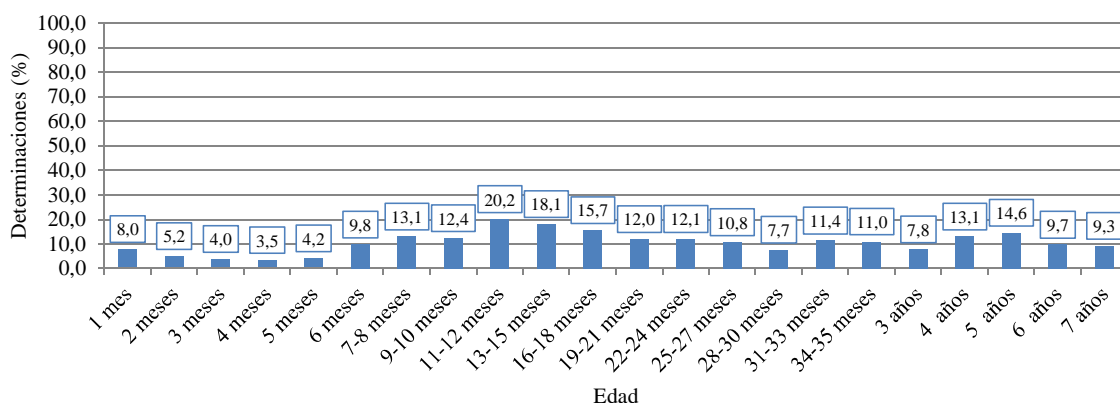


Figura 30. Porcentaje de determinaciones tras la cual se procedió a una elevación de la dosis de LT4. En los recuadros se indica el porcentaje.

siguiente ( $P < 0,001$ ). El valor de T4L ascendió de 1,1 (1,0 – 1,3) ng/dl hasta 1,4 (1,2 – 1,6) ng/dl ( $P < 0,001$ ).

#### 4.3.6.b. Episodios de T4L por encima de objetivos o TSH por debajo de objetivos

Se encontraron 1115 determinaciones (19,1%) con T4L por encima del rango objetivo para su edad y TSH en rango objetivo o por debajo (Figura 31). Estos episodios fueron menos frecuentes en el grupo de los pacientes con tiroides eutópico: 12,9% frente a 22,8% en los tiroides ectópicos y 25,7% en las agenesias ( $P < 0,05$ ).

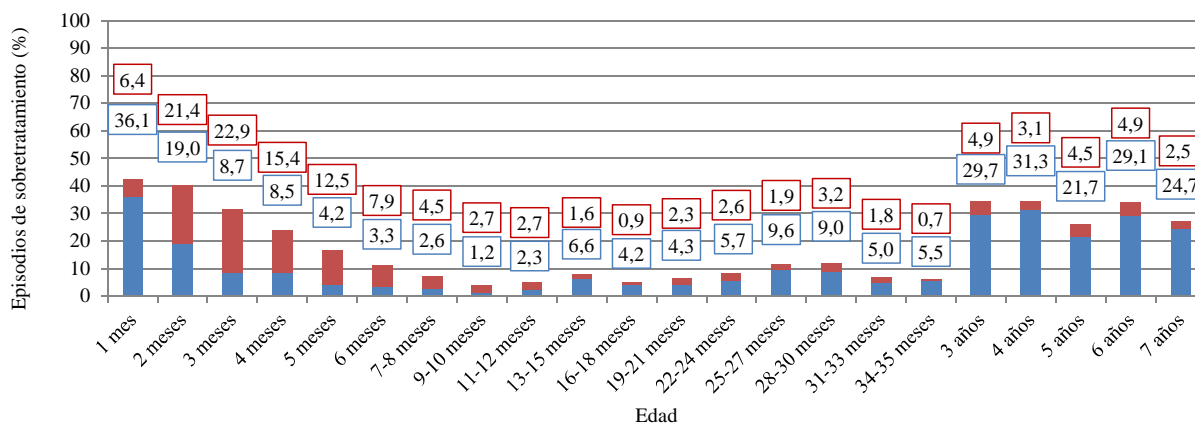


Figura 31. Episodios en los que la TSH está suprimida ( $TSH < 0,05 \mu U/ml$ , en todos los casos excepto en uno la T4L está por encima de objetivo), en rojo. Episodios con T4L elevada y TSH no suprimida, en azul. En los recuadro se indica el porcentaje de cada grupo.

#### iv. T4L por encima del rango objetivo y TSH no suprimida

Del total de determinaciones, 772 (13,2%) presentaron valores de T4L por encima del rango objetivo y TSH en rango objetivo o por debajo sin llegar a estar suprimida. Estos episodios fueron menos frecuentes en el grupo de los tiroides eutópicos (9,9%), seguido de las ectopias (14,5%) y las agenesias (19,7%),  $P < 0,05$ . En cuanto a la edad, este hallazgo fue más frecuente durante los 2 primeros meses de vida y posteriormente a partir de los 3 años de edad.

v. T4L por encima del rango objetivo y TSH suprimida

Los valores de TSH estuvieron suprimidos en 343 determinaciones (5,9%). Esta situación fue menos frecuente en los tiroides eutópicos (3,1%), frente a los tiroides ectópicos (8,2%) y las agenesias (6,0%),  $P < 0,05$ . Estos episodios fueron más frecuentes durante los 6 primeros meses de vida (Figura 31).

vi. Episodios de disminución de dosis de LT4

Se disminuyó la dosis de LT4 en 177 ocasiones (3,0% del total de determinaciones). En el 93,8% de las ocasiones el descenso fue de 12,5 µg/día, en 5,6% de 25 µg/día y 0,6% de 50 µg/día. No se encontraron diferencias en función de la morfología tiroidea (eutópicos 3,7%, ectópicos 2,8%, agenesias 2,3%).

En la Figura 32 se representan los episodios de disminución de dosis en función de la edad, siendo más frecuentes en los primeros 6 meses.

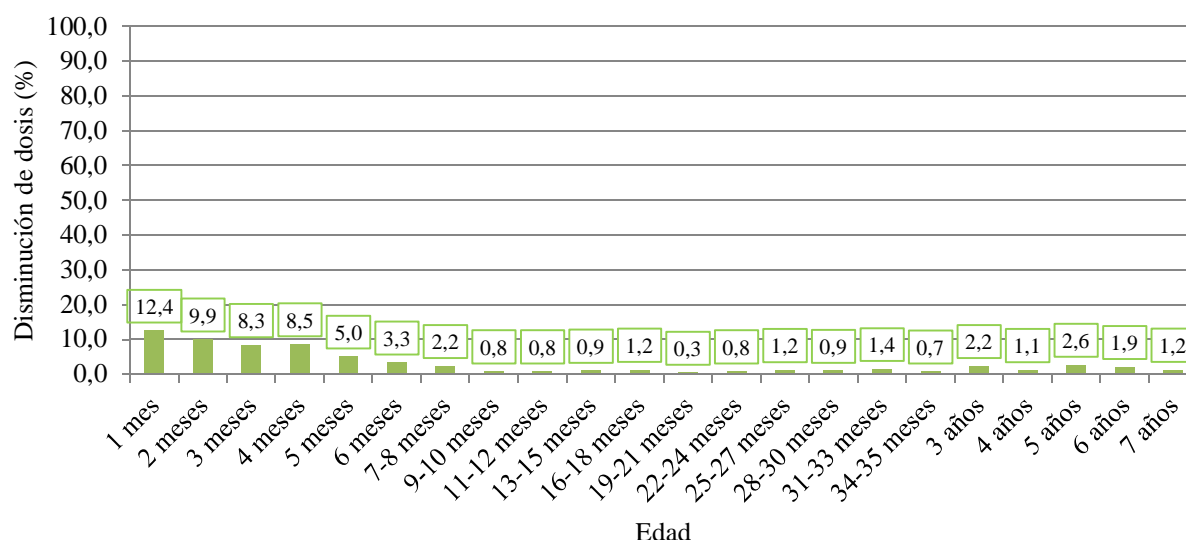


Figura 32. Episodios en los que se disminuyó la dosis en función de la edad (porcentaje respecto al total de determinaciones para el intervalo de edad correspondiente).

En el 86,4% de los casos de disminución de dosis no se precisó nuevo ajuste en el control realizado a las 4 semanas, en el 3,4% se realizó otra disminución de dosis y en el 10,2% de los casos tuvo que aumentarse. En los casos que fue preciso aumentar la dosis el descenso previo había sido de 12,5 µg/día en el 83,3% de los casos y de 25 µg/día en el 16,7%.

Los valores de TSH aumentaron desde 0,03 (0,01 – 0,11) µU/ml antes de la bajada de la dosis a 0,24 (0,04 – 2,00) µU/ml en el control siguiente ( $P < 0,001$ ). El valor de T4L descendió de 2,1 (1,8 – 2,5) ng/dl hasta 1,4 (1,2 – 1,7) ng/dl ( $P < 0,001$ ).

## 4.4. Cálculo de la dosis óptima de LT4 durante el seguimiento

Como preámbulo a la búsqueda de la dosis óptima de LT4, se representaron los datos de la dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibida por los pacientes de cada grupo diagnóstico durante el seguimiento, independientemente de los valores de TSH y T4L (Figura 33). Se observa que la dosis adoptada decrece con la edad. Concretamente, la relación en escala logarítmica es aproximadamente lineal.

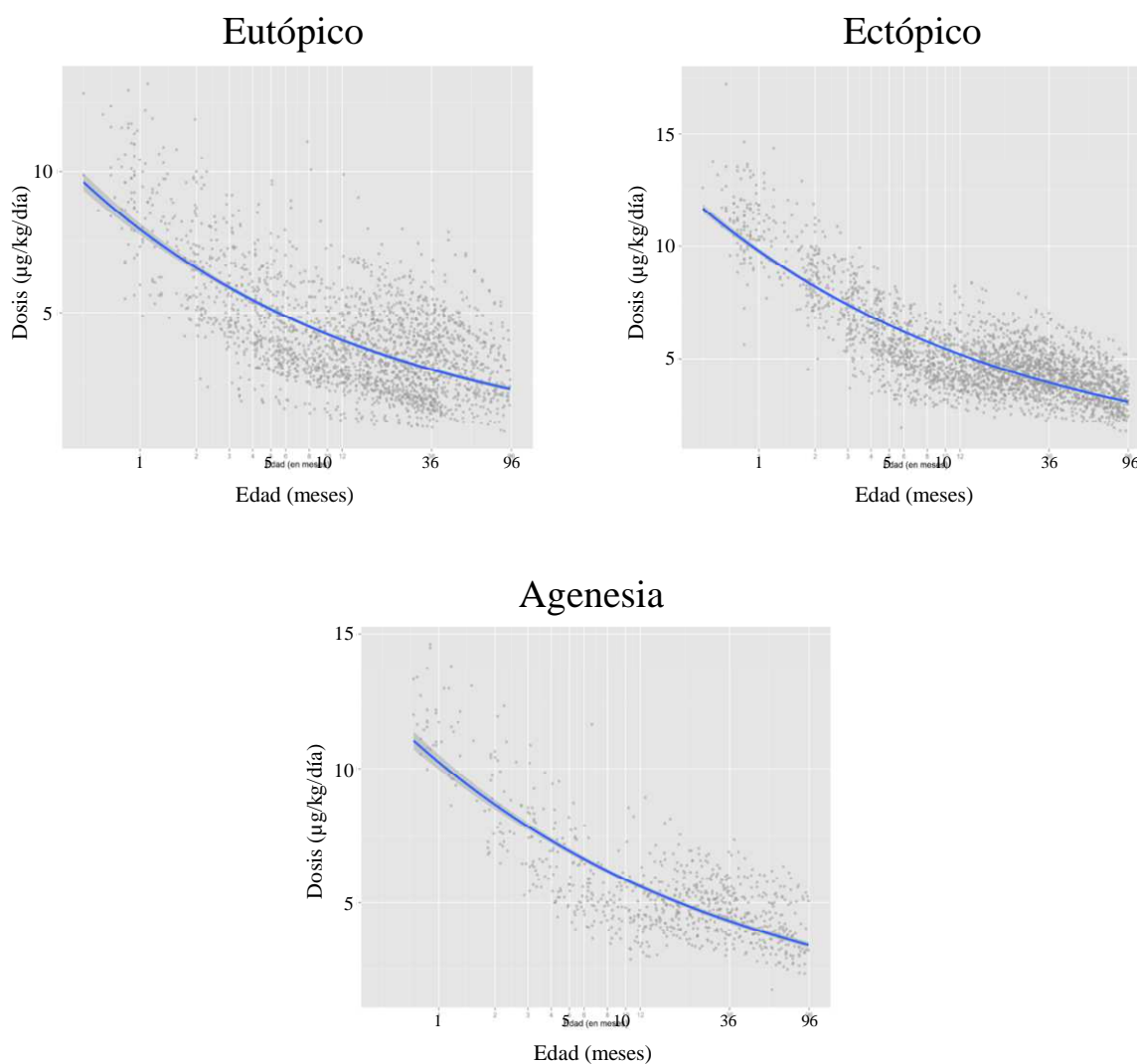


Figura 33. Ajuste de la dosis respecto a la edad

A continuación, dado que el objetivo del tratamiento con LT4 es obtener unos valores de TSH y T4L en el rango deseado para cada paciente, se estudió y se modelizó la cinética de la TSH y T4L a partir de los datos del total de muestras ( $n = 6315$ ). En las Figuras 34, 35 y 36, se puede apreciar la cinética de ambas hormonas en función de la edad y relacionando ambas hormonas entre sí.

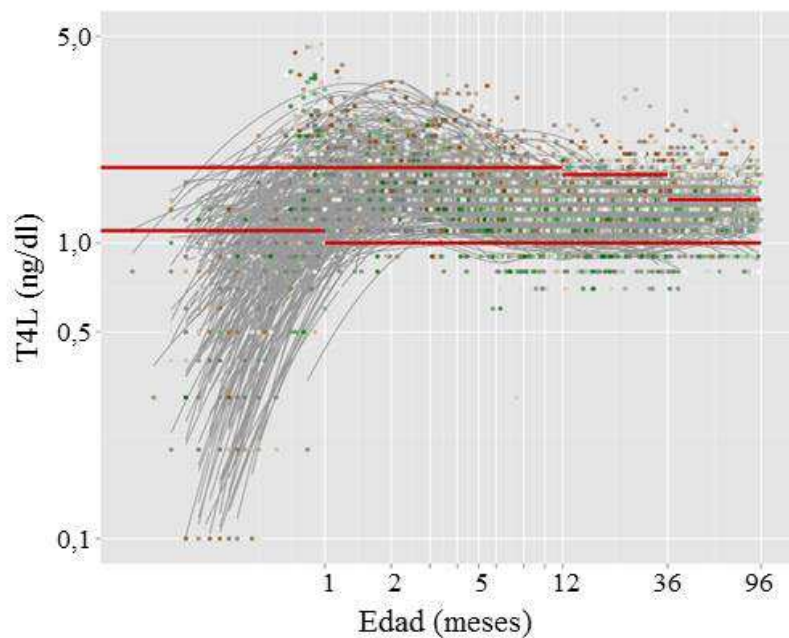


Figura 34. Valores de T4L (ng/dl). Ambos ejes están en escala logarítmica.

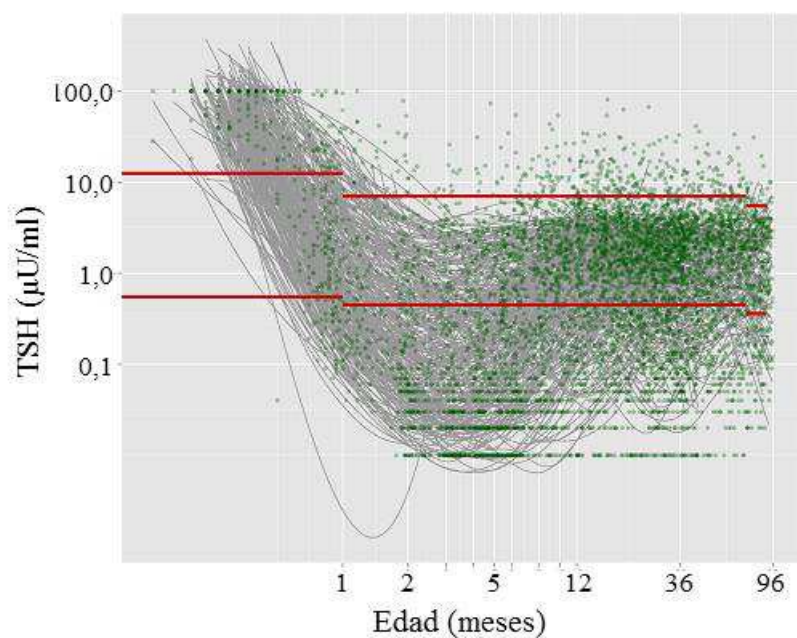


Figura 35. Valores de TSH (μU/ml). Ambos ejes están en escala logarítmica.

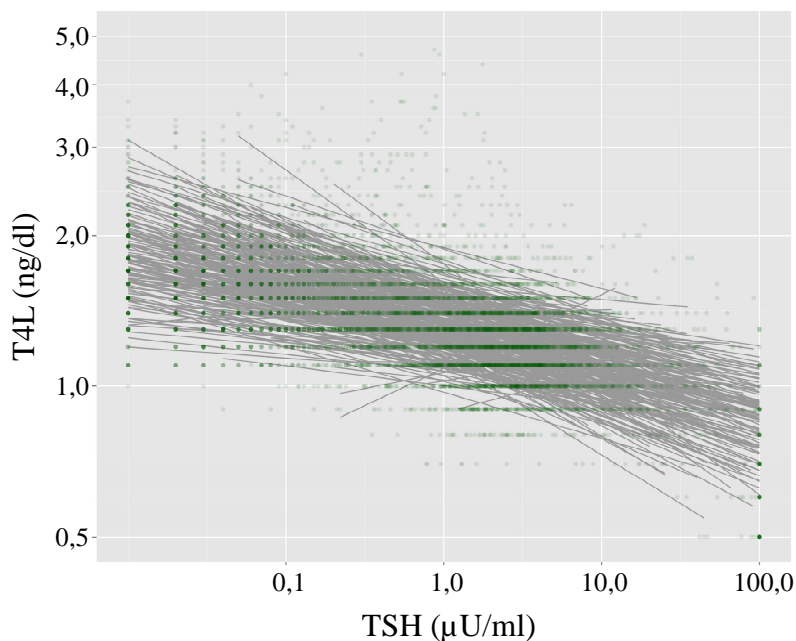


Figura 36. Representación de los valores de T4L (eje Y) frente a los de TSH (eje X). Se han representado las líneas de ajuste para ver mejor la correlación indirecta existente entre ambas.

Debido a la mayor complejidad de la cinética de la TSH así como a la mayor variabilidad intraindividual de sus valores descrita por otros autores en adultos sanos y con hipotiroidismo subclínico<sup>311,312</sup> y en niños con HC (coeficiente de variación intraindividual de hasta un 58,9% frente a un 12,0% de la T4L)<sup>277</sup>, se decidió utilizar para el cálculo de la posología óptima el modelo obtenido a partir de los valores de T4L. Definimos la dosis óptima de LT4 como la dosis que, administrada a nuestros pacientes, maximice la probabilidad de que la concentración de T4L esté en el rango de valores objetivos.

#### 4.4.1. Modelo de T4L

De acuerdo con la definición adoptada, nuestro propósito fue obtener una función que permitiese calcular la dosis de LT4 por kg que maximice la probabilidad de que la concentración de T4L esté en el rango de valores objetivos. Para ello se buscó un modelo que relacionase los valores de T4L con la edad y la dosis de LT4 recibida, ajustándose a los datos de T4L de nuestros pacientes (Figura 37). Entre los modelos considerados, el que cumplió con el mejor compromiso entre calidad de ajuste y sencillez fue el siguiente modelo multinivel: si denotamos  $Y_{it}$  la concentración de T4L (en escala logarítmica) del individuo  $i$  en la revisión  $t$ , se asume la siguiente relación promedio con la edad y la dosis:

$$Y_{it} = \mu + \alpha_i + \beta_{it} + \gamma_{it}$$

donde  $\mu$  es una constante,  $\alpha_i$  es un efecto individual (aleatorio),  $X_{it}$  es el logaritmo de la dosis (en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) y  $Z_{it}$  es el logaritmo de la edad (en meses). Se asume además que los errores de ajuste a este modelo son aproximadamente de distribución normal.

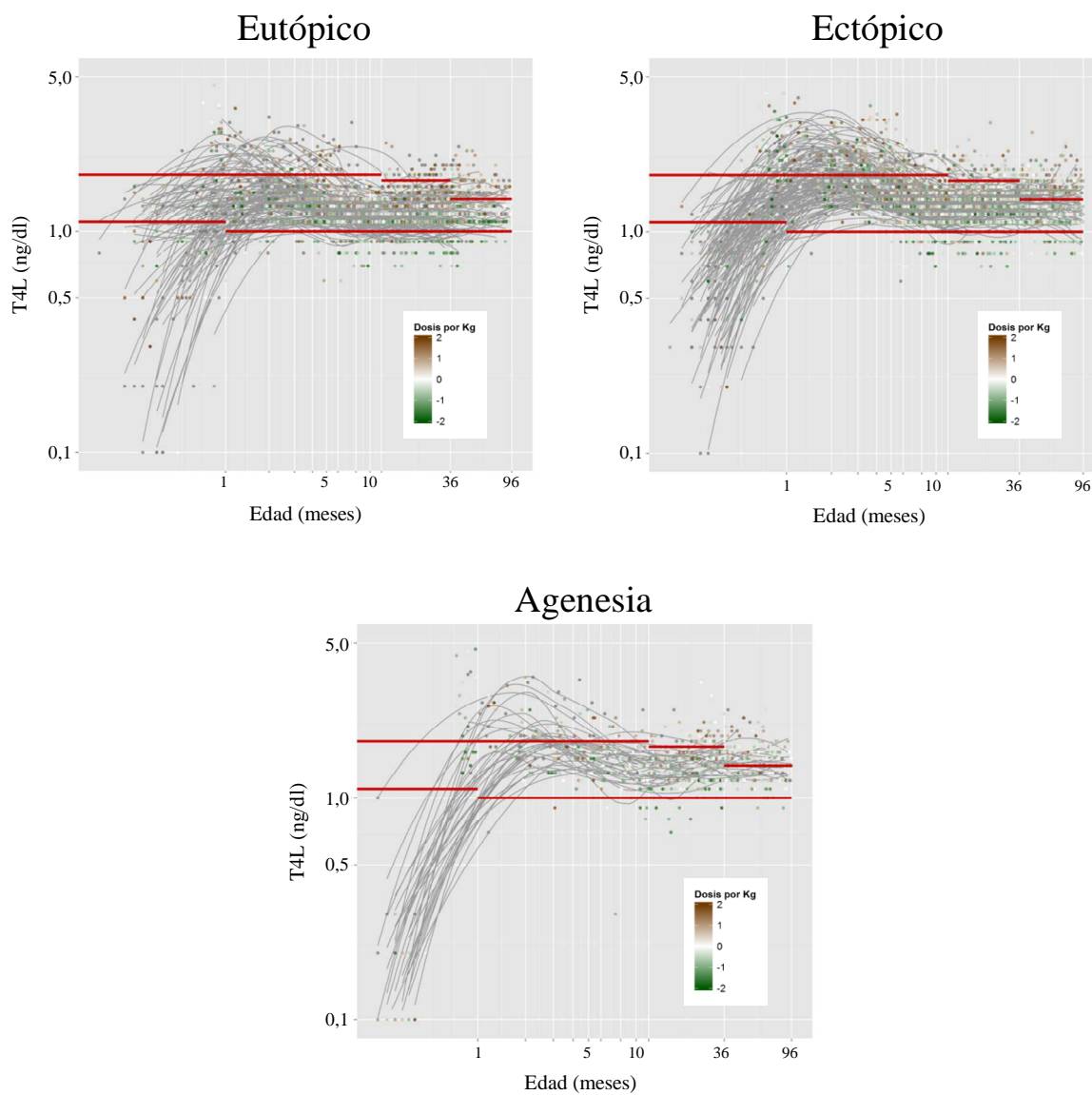


Figura 37. Valores de T4L. Las líneas rojas corresponden a los valores objetivo.

El resultado del ajuste del modelo a los datos en función de la morfología tiroidea se presenta en la Tabla 52.

Tabla 52. Estimaciones de parámetros del modelo

| <b>Tiroides eutópico</b>          |            |            |         |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|
| Efectos Fijos                     |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error | t value |
| Constante                         | -0.394     | 0.034      | -11.679 |
| log(Dosis_Kg)                     | 0.410      | 0.016      | 26.029  |
| log(Edad)                         | 0.042      | 0.006      | 7.704   |
| Efectos aleatorios (variabilidad) |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error |         |
| Individual                        | 0.103      | 0.035      |         |
| Residual                          | 0.183      | 0.011      |         |
| <b>Tiroides ectópico</b>          |            |            |         |
| Efectos Fijos (2)                 |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error | t value |
| Constante                         | -0.655     | 0.045      | -14.357 |
| log(Dosis_Kg)                     | 0.569      | 0.019      | 28.699  |
| log(Edad)                         | 0.047      | 0.005      | 8.669   |
| Efectos aleatorios (variabilidad) |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error |         |
| Individual                        | 0.124      | 0.043      |         |
| Residual                          | 0.189      | 0.012      |         |
| <b>Agenesia tiroidea</b>          |            |            |         |
| Efectos fijos                     |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error | t value |
| Constante                         | -0.770     | 0.091      | -8.432  |
| log(Dosis_Kg)                     | 0.613      | 0.039      | 15.639  |
| log(Edad)                         | 0.061      | 0.010      | 5.861   |
| Efectos aleatorios (variabilidad) |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error |         |
| Individual                        | 0.115      | 0.041      |         |
| Residual                          | 0.205      | 0.021      |         |

Puesto que todas las variables del modelo vienen expresadas en escala logarítmica, los parámetros se interpretan en dicha escala. Así, la constante se interpreta como la (log) concentración de T4L de un individuo medio en el primer mes (edad = 1) y para una dosis de 1 µg/kg. Por tanto, en el caso del grupo de tiroides eutópico, a edad constante, el incremento de una unidad (en escala log) en la dosis supone un incremento de 0,410 de la (log) concentración de T4L de un individuo. Del mismo modo, a dosis constante, la (log) concentración de T4L de un individuo aumenta de 0,042 por cada incremento de una unidad (en escala log) de su edad.

La variabilidad entre individuos viene recogida por los efectos individuales  $\alpha_i$  y corresponde a la variabilidad en las alturas de las curvas. La variabilidad de estos efectos aleatorios es de 0,103 mientras que la variabilidad de los errores de ajuste (residuos) es de 0,183.

En la Figura 38 se presenta el ajuste del modelo a los datos de nuestros pacientes.

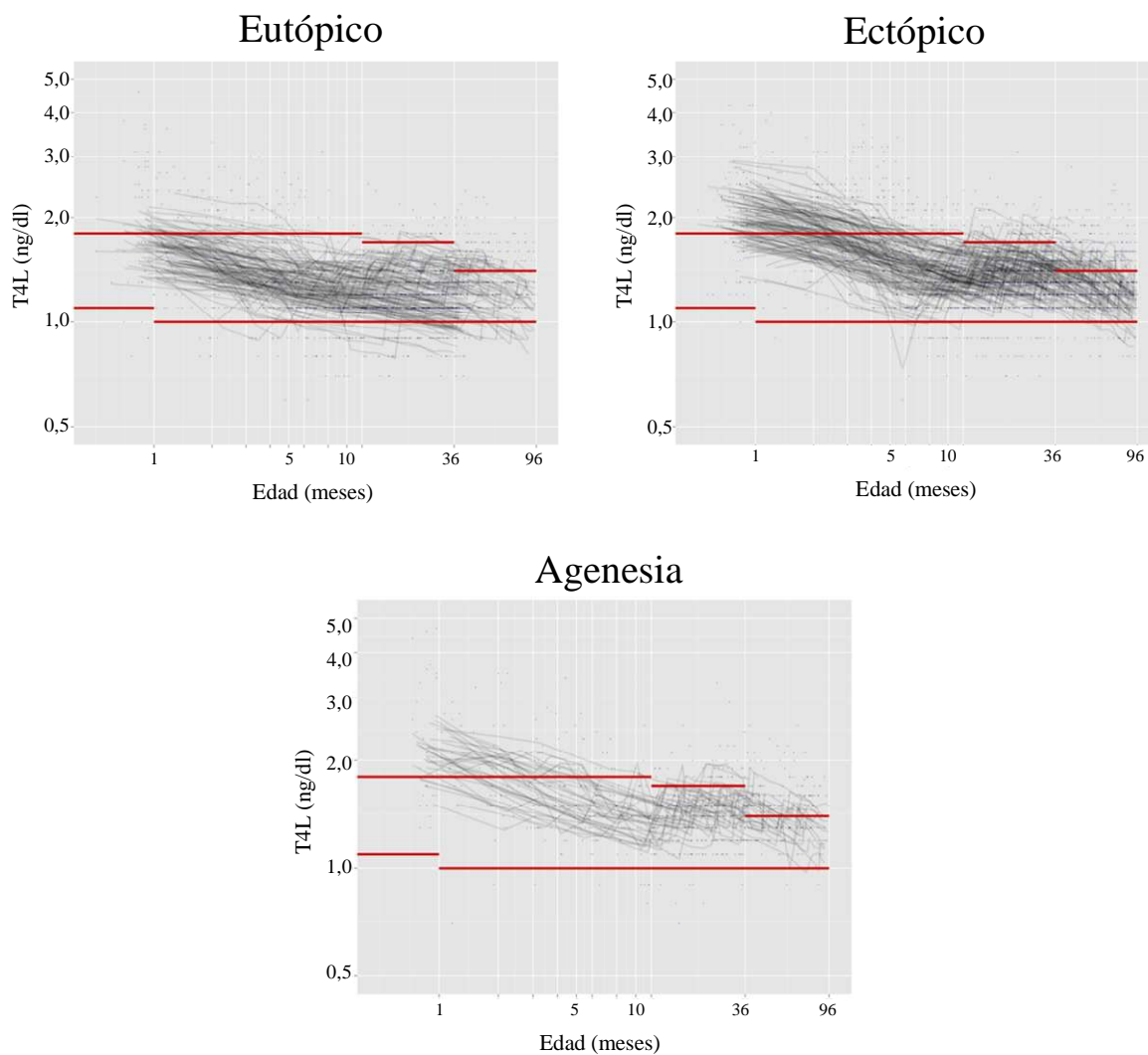


Figura 38. Ajuste del modelo a los datos. Las líneas rojas delimitan el rango de valores objetivo.

#### 4.4.2. Calibración de T4L

En las Tablas 53, 54 y 55 se indica en cada grupo de edad las frecuencias de las dosis por kg utilizadas en nuestro grupo de pacientes.

Como preámbulo a la determinación de la posología adecuada, se representa en la Figura 39 la predicción de la evolución de la concentración de T4L para cada una de las tres posologías más comunes (baja en rojo, media en verde y alta en azul). Los intervalos alrededor de las curvas son intervalos de predicción con un nivel de confianza del 90%.

Tabla 53. Frecuencia absoluta de las dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibidos en los distintos grupos de edad en los pacientes con tiroides eutópico

| Edad (meses) | Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |      |      |           |
|--------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|-----------|
|              | <1   | 1,0 | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 5,0 | 6,0 | 7,0 | 8,0 | 9,0 | 10,0 | 11,0 | 12,0 | 13,0 | 14,0 | $\geq 15$ |
|              |  | 1,9 | 2,9 | 3,9 | 4,9 | 5,9 | 6,9 | 7,9 | 8,9 | 9,9 | 10,9 | 11,9 | 12,9 | 13,9 | 14,9 |           |
| < 1          | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 3   | 4   | 11  | 12  | 7    | 10   | 4    | 0    | 0    | 0         |
| 1 - 1,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 5   | 14  | 15  | 19  | 18  | 13  | 7    | 2    | 1    | 1    | 0    | 0         |
| 2 - 2,9      | 0  | 0   | 2   | 3   | 28  | 25  | 19  | 13  | 11  | 5   | 3    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 3 - 3,9      | 0  | 1   | 7   | 9   | 28  | 17  | 17  | 9   | 5   | 1   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 4 - 4,9      | 0  | 3   | 2   | 29  | 25  | 26  | 13  | 5   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 5 - 5,9      | 0  | 3   | 7   | 36  | 25  | 13  | 9   | 6   | 0   | 2   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 6 - 7,8      | 0  | 4   | 15  | 50  | 29  | 10  | 8   | 3   | 1   | 1   | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 8 - 9,9      | 0  | 5   | 26  | 39  | 28  | 10  | 7   | 1   | 1   | 0   | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 10 - 11,9    | 0  | 7   | 26  | 27  | 16  | 10  | 2   | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 12 - 14,9    | 0  | 7   | 39  | 34  | 29  | 20  | 6   | 1   | 0   | 2   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 15 - 17,9    | 0  | 9   | 40  | 36  | 23  | 17  | 8   | 0   | 1   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 18 - 20,9    | 0  | 9   | 40  | 27  | 18  | 8   | 9   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 21 - 23,9    | 0  | 10  | 30  | 25  | 18  | 15  | 3   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 24 - 26,9    | 0  | 10  | 35  | 21  | 20  | 12  | 4   | 0   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 27 - 29,9    | 0  | 15  | 29  | 18  | 13  | 8   | 5   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 30 - 32,9    | 0  | 23  | 24  | 21  | 14  | 13  | 0   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 33 - 35,9    | 0  | 17  | 20  | 19  | 14  | 8   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 36 - 41,9    | 1  | 31  | 31  | 32  | 23  | 13  | 2   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 42 - 47,9    | 0  | 8   | 12  | 17  | 21  | 3   | 2   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 48 - 53,9    | 0  | 10  | 12  | 16  | 19  | 5   | 0   | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 54 - 59,9    | 0  | 6   | 15  | 10  | 5   | 2   | 0   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 60 - 65,9    | 0  | 4   | 15  | 10  | 6   | 2   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 66 - 71,9    | 0  | 6   | 6   | 10  | 4   | 0   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 72 - 77,9    | 0  | 6   | 9   | 8   | 7   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 78 - 83,9    | 0  | 5   | 9   | 5   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 84 - 89,9    | 2  | 3   | 6   | 5   | 3   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |
| 90 - 95,9    | 0  | 3   | 8   | 3   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0         |

Tabla 54. Frecuencia absoluta de las dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibidos en los distintos grupos de edad en los pacientes con tiroides ectópico

| Edad (meses) | Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |       |       |      |           |
|--------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|-------|------|-----------|
|              | <1   | 1,0 | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 5,0 | 6,0 | 7,0 | 8,0 | 9,0 | 10,0 | 11,0 | 12,0  | 13,0  | 14,0 | $\geq 15$ |
|              |  | 1,9 | 2,9 | 3,9 | 4,9 | 5,9 | 6,9 | 7,9 | 8,9 | 9,9 | 10,9 | 11,9 | 12,,9 | 13,,9 | 14,9 |           |
| < 1          | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 1   | 3   | 17  | 25   | 33   | 10    | 0     | 1    | 1         |
| 1 – 1,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 3   | 19  | 28  | 32  | 14   | 12   | 6     | 1     | 1    | 0         |
| 2 - 2,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 1   | 7   | 15  | 34  | 23  | 20  | 4    | 1    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 3 -3,9       | 0  | 0   | 0   | 2   | 8   | 16  | 33  | 29  | 19  | 6   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 4 – 4,9      | 0  | 0   | 0   | 7   | 14  | 38  | 33  | 23  | 3   | 1   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 5 - 5,9      | 0  | 1   | 1   | 12  | 21  | 42  | 16  | 14  | 2   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 6 – 7,9      | 0  | 0   | 2   | 21  | 55  | 42  | 27  | 7   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 8 – 9,9      | 0  | 0   | 3   | 24  | 55  | 44  | 13  | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 10 – 11,9    | 0  | 0   | 4   | 23  | 41  | 27  | 10  | 4   | 1   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 12 – 14,9    | 0  | 0   | 4   | 50  | 56  | 40  | 9   | 1   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 15 – 17,9    | 0  | 0   | 2   | 35  | 66  | 34  | 9   | 4   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 18 – 20,9    | 0  | 0   | 7   | 38  | 66  | 32  | 13  | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 21 – 23,9    | 0  | 0   | 3   | 27  | 54  | 27  | 10  | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 24 – 26,9    | 0  | 0   | 4   | 29  | 51  | 29  | 7   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 27 – 29,9    | 0  | 0   | 5   | 25  | 46  | 19  | 7   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 30 – 32,9    | 0  | 0   | 5   | 33  | 49  | 19  | 4   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 33 – 35,9    | 0  | 0   | 6   | 28  | 33  | 17  | 2   | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 36 – 41,9    | 0  | 0   | 13  | 52  | 59  | 19  | 4   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 42 – 47,9    | 0  | 0   | 7   | 35  | 47  | 17  | 3   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 48 – 53,9    | 0  | 0   | 11  | 38  | 37  | 10  | 2   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 54 – 59,9    | 0  | 0   | 13  | 43  | 25  | 8   | 5   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 60 – 65,9    | 0  | 0   | 17  | 34  | 21  | 7   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 66 – 71,9    | 0  | 0   | 11  | 33  | 16  | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 72 – 77,9    | 0  | 0   | 19  | 22  | 16  | 4   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 78 – 83,9    | 0  | 1   | 20  | 26  | 11  | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 84 – 89,9    | 0  | 1   | 23  | 22  | 11  | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 90 – 95,9    | 0  | 1   | 15  | 20  | 6   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |

Tabla 55. Frecuencia absoluta de las dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibidos en los distintos grupos de edad en los pacientes con agenesia tiroidea

| Edad (meses) | Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |     |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |       |       |      |           |
|--------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|-------|------|-----------|
|              | <1   | 1,0 | 2,0 | 3,0 | 4,0 | 5,0 | 6,0 | 7,0 | 8,0 | 9,0 | 10,0 | 11,0 | 12,0  | 13,0  | 14,0 | $\geq 15$ |
|              |  | 1,9 | 2,9 | 3,9 | 4,9 | 5,9 | 6,9 | 7,9 | 8,9 | 9,9 | 10,9 | 11,9 | 12,,9 | 13,,9 | 14,9 |           |
| < 1          | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 8    | 7    | 5     | 3     | 2    | 0         |
| 1 - 1,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 3   | 5   | 6   | 3    | 6    | 1     | 4     | 0    | 0         |
| 2 - 2,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 4   | 8   | 6   | 2   | 4    | 1    | 2     | 0     | 0    | 0         |
| 3 - 3,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 0   | 6   | 12  | 4   | 9   | 2   | 2    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 4 - 4,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 3   | 11  | 4   | 5   | 3   | 2   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 5 - 5,9      | 0  | 0   | 0   | 0   | 8   | 7   | 7   | 5   | 1   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 6 - 7,8      | 0  | 0   | 0   | 1   | 13  | 18  | 6   | 2   | 0   | 0   | 0    | 1    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 8 - 9,9      | 0  | 0   | 0   | 4   | 11  | 10  | 3   | 0   | 0   | 1   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 10 - 11,9    | 0  | 0   | 0   | 6   | 14  | 4   | 1   | 1   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 12 - 14,9    | 0  | 0   | 0   | 9   | 17  | 13  | 5   | 1   | 1   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 15 - 17,9    | 0  | 0   | 1   | 4   | 21  | 10  | 4   | 0   | 2   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 18 - 20,9    | 0  | 0   | 0   | 4   | 16  | 13  | 8   | 2   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 21 - 23,9    | 0  | 0   | 0   | 6   | 13  | 11  | 6   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 24 - 26,9    | 0  | 0   | 0   | 5   | 9   | 14  | 6   | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 27 - 29,9    | 0  | 0   | 0   | 5   | 8   | 11  | 6   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 30 - 32,9    | 0  | 0   | 0   | 4   | 11  | 12  | 4   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 33 - 35,9    | 0  | 0   | 0   | 8   | 9   | 15  | 3   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 36 - 41,9    | 0  | 0   | 0   | 7   | 15  | 10  | 5   | 1   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 42 - 47,9    | 0  | 0   | 0   | 7   | 14  | 6   | 5   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 48 - 53,9    | 0  | 0   | 1   | 5   | 3   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 54 - 59,9    | 0  | 0   | 1   | 12  | 8   | 5   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 60 - 65,9    | 0  | 1   | 1   | 8   | 4   | 7   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 66 - 71,9    | 0  | 0   | 3   | 8   | 9   | 5   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 72 - 77,9    | 0  | 0   | 0   | 12  | 2   | 3   | 1   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 78 - 83,9    | 0  | 0   | 3   | 6   | 1   | 2   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 84 - 89,9    | 0  | 0   | 2   | 8   | 1   | 3   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |
| 90 - 95,9    | 0  | 0   | 2   | 4   | 1   | 3   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0    | 0    | 0     | 0     | 0    | 0         |

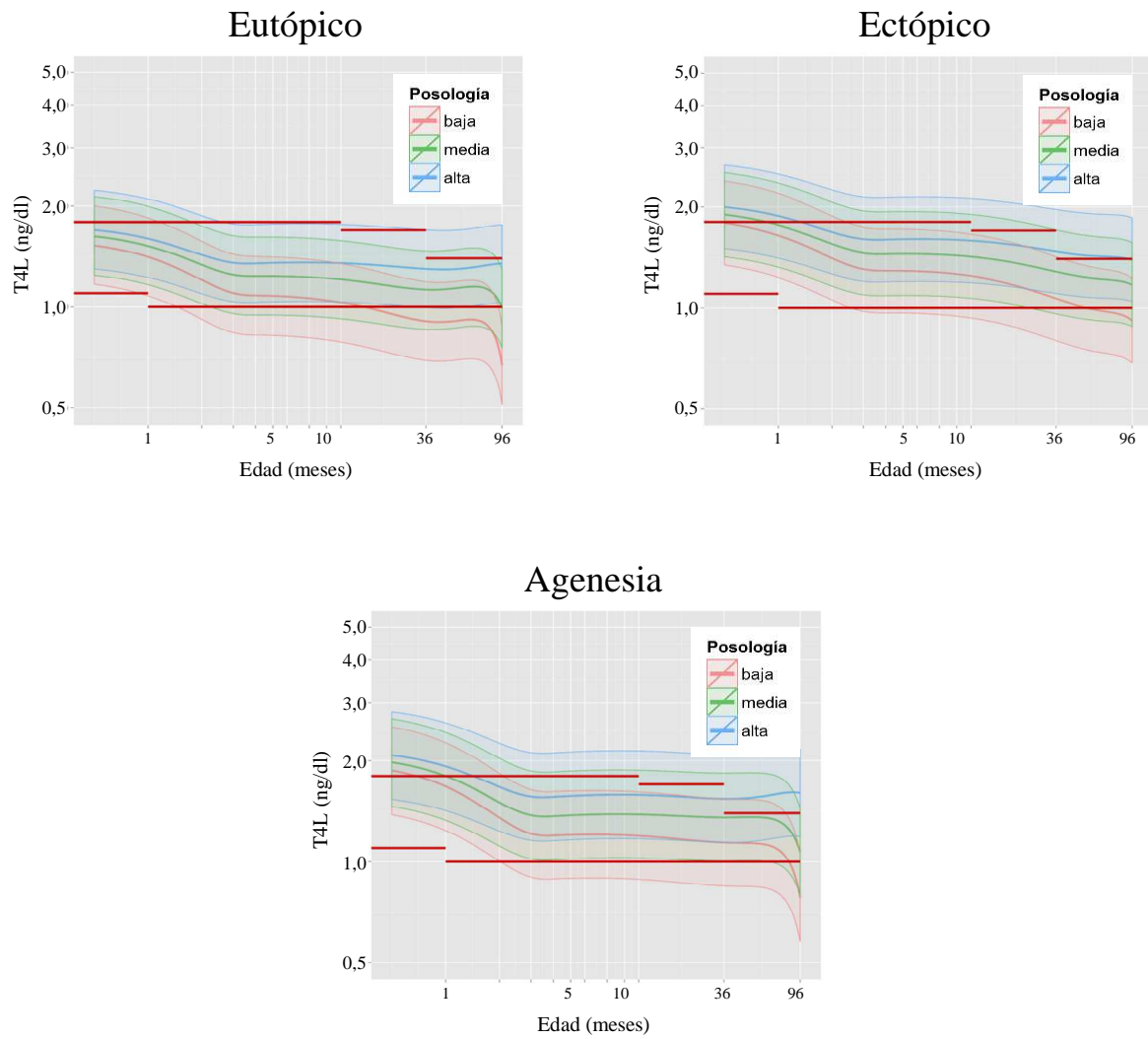


Figura 39. Predicción del modelo para las 3 posologías más comunes.

### 4.4.3. Cálculo de la dosis óptima de LT4 según la morfología tiroidea

Hemos definido como “dosis óptima” el valor de la dosis que maximiza la probabilidad de que la concentración de T4L esté en el rango de valores objetivos. Por otro lado, en nuestro modelo, los errores de ajuste se asumen simétricos. Por ello, la dosis óptima según esta definición corresponde al valor de la dosis que dé como valor medio de T4L el centro del rango de valores objetivos en dicha escala. Así por ejemplo, entre el primer mes y el primer año de edad, el rango de valores objetivos es 1- 1,8 ng/dl, es decir que en escala logarítmica, tenemos aproximadamente el rango 0 - 0,6 centrado en el valor  $Y_{ot} = 0,3$ .

Del modelo anterior, se deduce que en principio, el valor de la “dosis óptima” verifica la siguiente ecuación:

$$= \frac{-( + )}{}$$

Una vez estimados los parámetros del modelo, esta ecuación permite calcular explícitamente los valores de la “dosis óptima” para cada edad. En las Figuras 40, 41 y 42 se muestra la evolución de dicha dosis suavizada de acuerdo con la evolución de las posologías más frecuentemente recibidas por nuestros pacientes así como la predicción de la evolución de los valores de T4L resultante de la dosis óptima obtenida (con un nivel de confianza del 90%).

Como puede apreciarse, las diferencias en la posología propuesta son pequeñas entre los 3 grupos, por lo que se calculó además un modelo para el cálculo de la dosis óptima de LT4 de forma global, incluyendo los datos de todos los pacientes

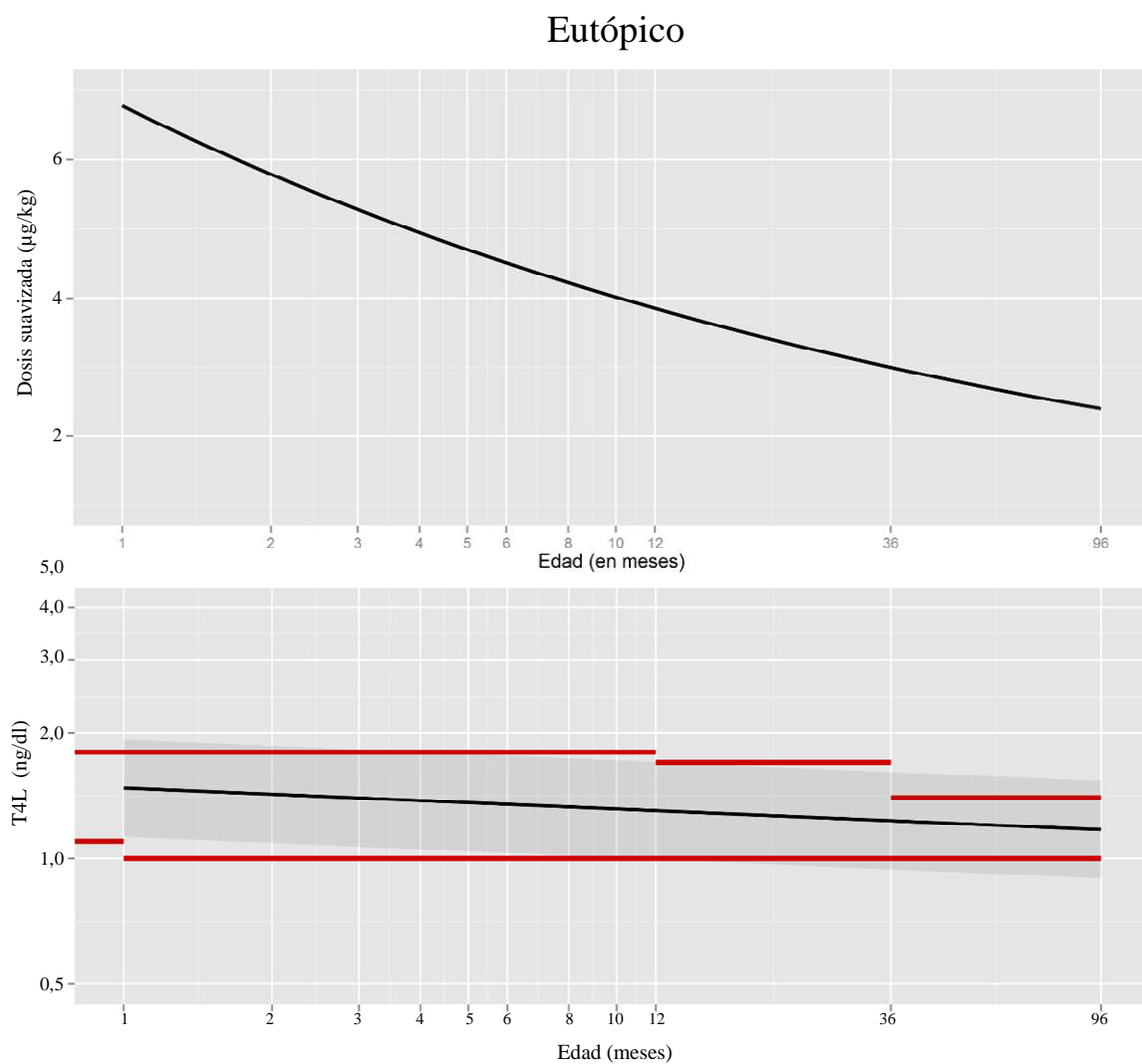


Figura 40. Evolución de la dosis óptima en función de la edad y predicción de la concentración de T4L obtenida a partir de dicha dosis.

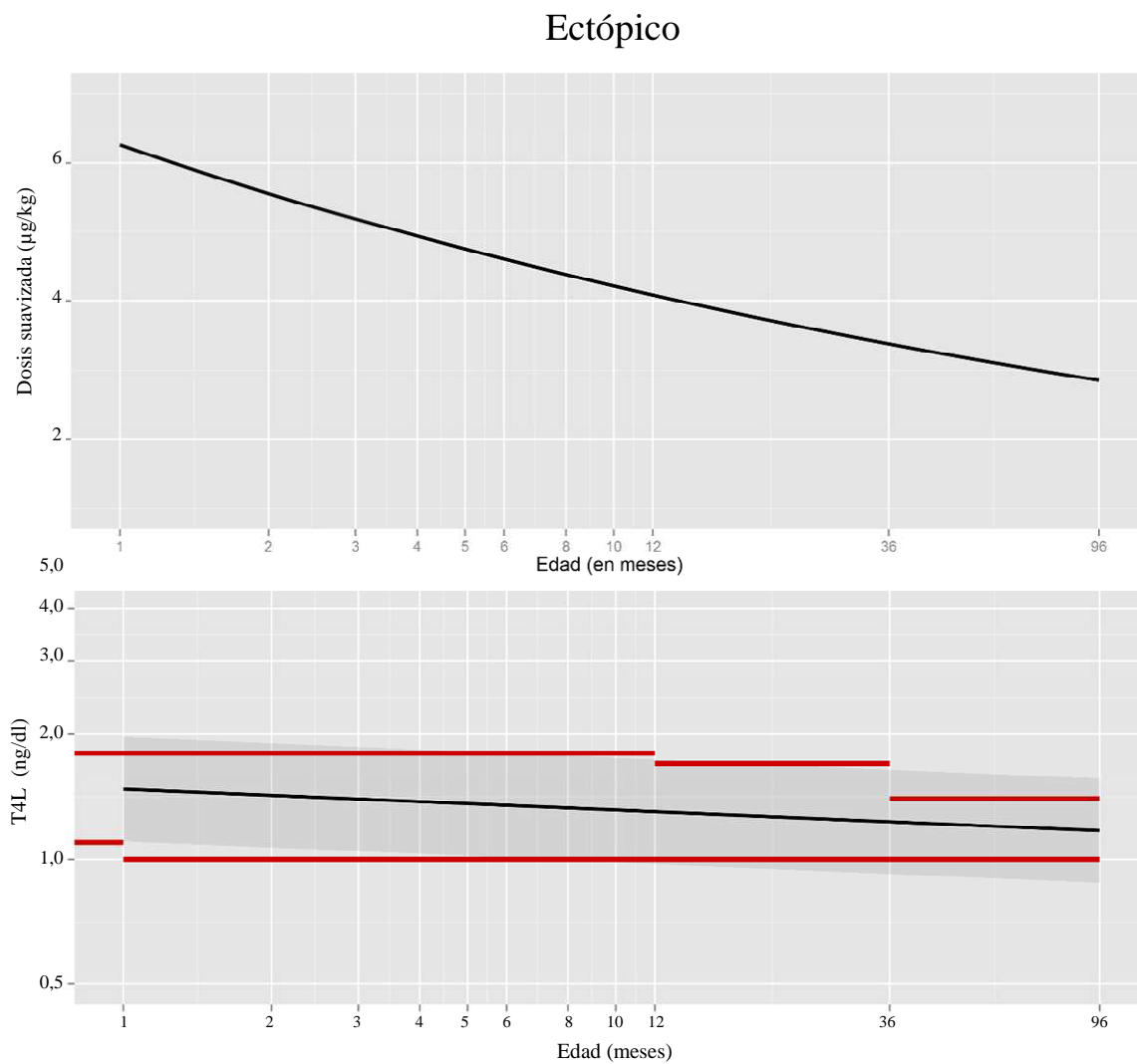


Figura 41. Tiroides ectópico: evolución de la dosis óptima suavizada en función de la edad y predicción de la evolución de la concentración de T4L a partir de dicha dosis.

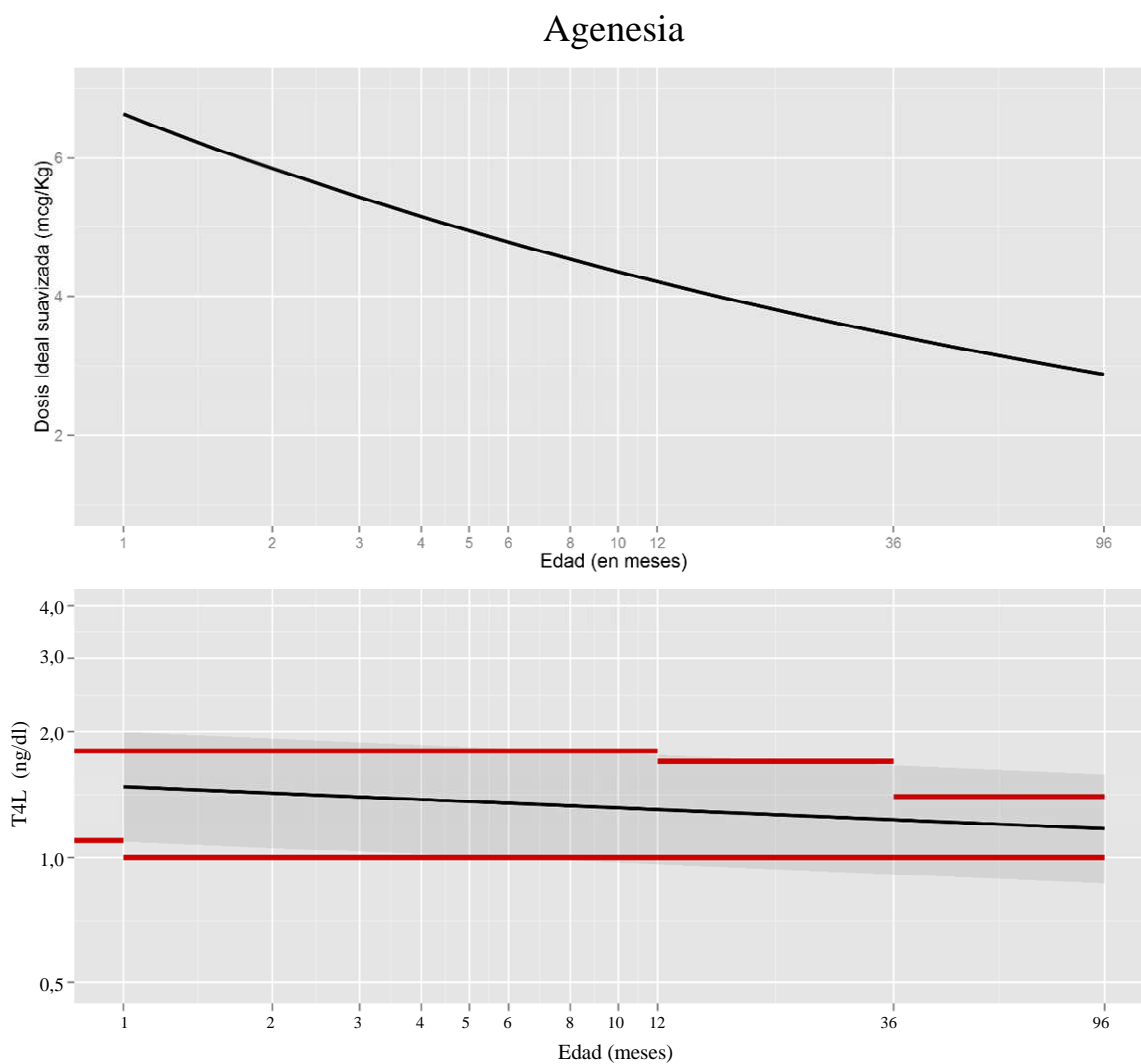


Figura 42. Agenesia tiroidea: evolución de la dosis óptima suavizada en función de la edad y predicción de la evolución de la concentración de T4L a partir de dicha dosis.

### 4.4.4. Cálculo de la dosis óptima de LT4 de forma global

Para el cálculo de la dosis óptima en el global de la muestra, sin diferenciar la morfología tiroidea se siguió el mismo procedimiento.

#### 4.4.4.a. Modelo de T4L

En la Figura 43 se muestra el ajuste del modelo a los datos obtenidos del total de pacientes.

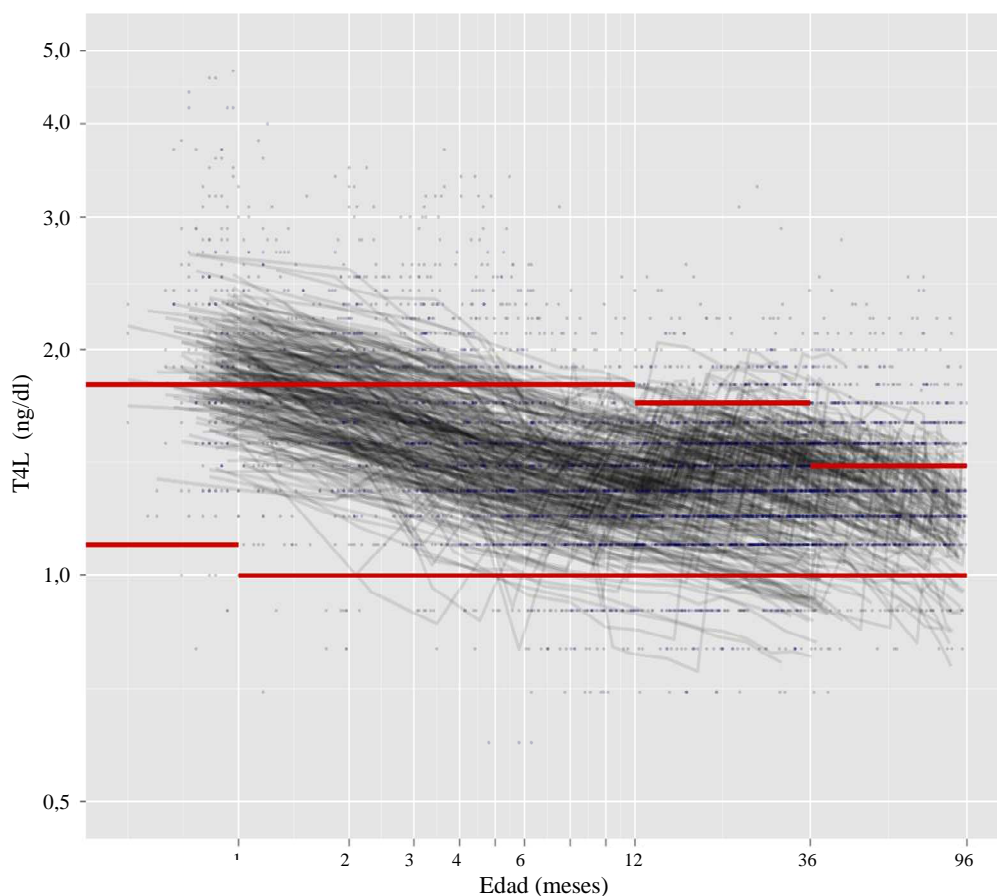


Figura 43. Ajuste del modelo a los datos. Las líneas rojas delimitan el rango de valores objetivo

En la Tabla 56 se resume el resultado del ajuste del modelo a los datos de nuestros pacientes.

Tabla 56. Estimaciones de los parámetros del modelo global

| Efectos Fijos                     |            |            |         |
|-----------------------------------|------------|------------|---------|
|                                   | Estimación | Std. Error | t value |
| Constante                         | -0.470     | 0.026      | -18.320 |
| log(Dosis_Kg)                     | 0.471      | 0.011      | 41.180  |
| log(Edad)                         | 0.038      | 0.004      | 10.740  |
| Efectos aleatorios (variabilidad) |            |            |         |
|                                   | Estimación | Std. Error |         |
| Individual                        | 0.113      | 0.005      |         |
| Residual                          | 0.191      | 0.002      |         |

#### 4.4.4.b. Calibración de T4L

En la Figura 44 se representa la predicción de la evolución de la concentración de T4L para cada una de las 3 posologías más comunes (baja en rojo, media en verde y alta en azul), con un intervalo de predicción con un nivel del confianza del 90%.

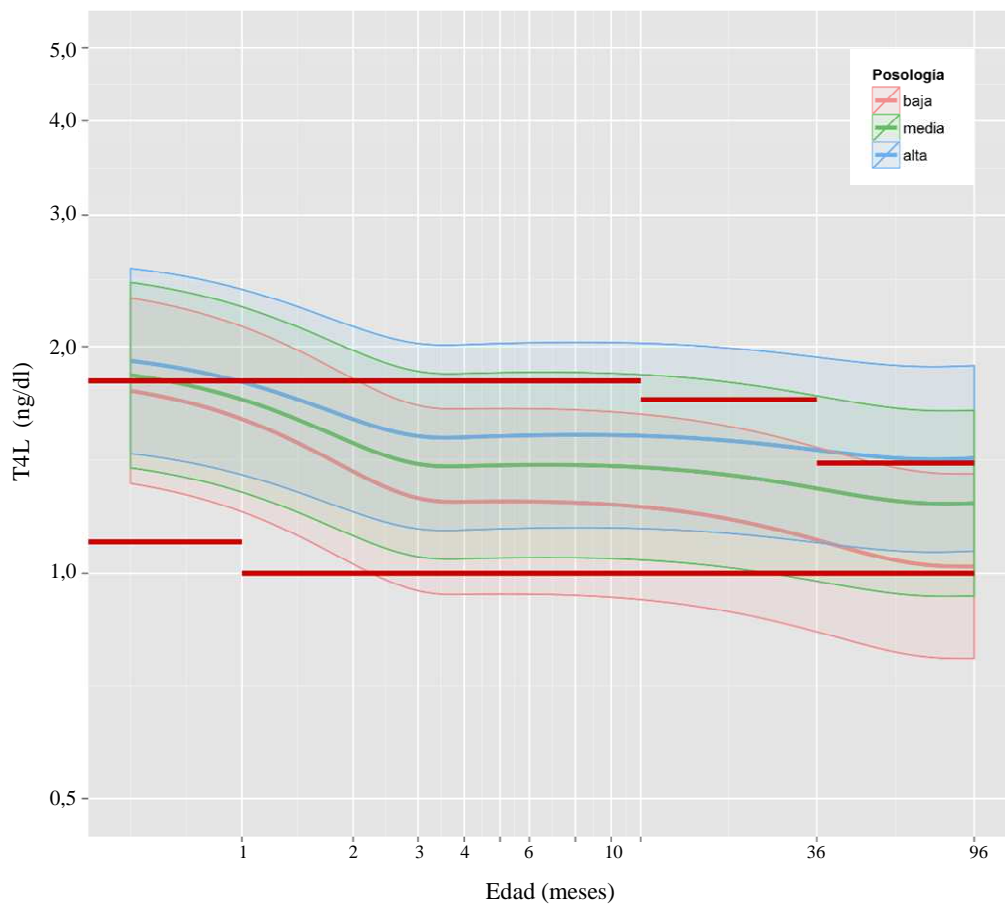


Figura 44. Predicción del modelo para las tres posologías más comunes (baja en rojo, media en verde y alta en azul).

#### 4.4.4.c. “Dosis óptima”

Al igual que en el análisis por grupos, una vez estimados los parámetros del modelo, la ecuación permite calcular explícitamente los valores de la “dosis óptima” en función de la edad. En la Figura 45 se muestra la evolución de dicha dosis suavizada de acuerdo con la evolución de las posologías más frecuentemente recibidas por nuestros pacientes así como la predicción de los valores de T4L resultante de la dosis óptima obtenida (con un nivel de confianza del 90%).

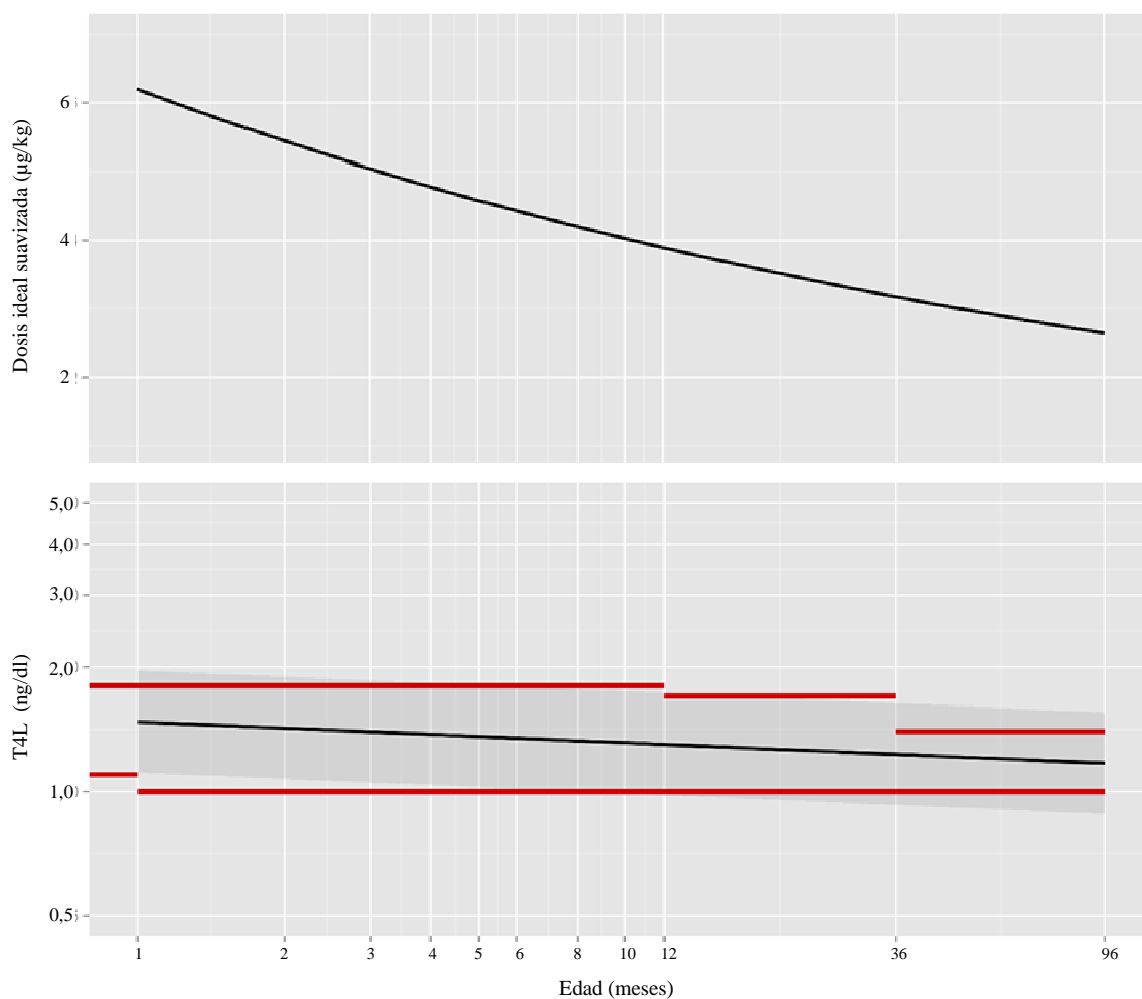


Figura 45. Evolución de la “dosis óptima” suavizada en función de la edad y predicción de la concentración de T4L obtenida a partir de dicha dosis.

#### 4.4.4.d. Comparación de la “dosis óptima” con la dosis recibida por nuestros pacientes

En la Figura 46 se representa la predicción de los valores de T4L que obtendríamos con la dosis media de LT4 por rango de edad que recibieron nuestros pacientes. Dado que la dosis media recibida fue más alta que la dosis propuesta como “óptima” (datos presentados en la Tabla 50), los valores de T4L obtenidos por la predicción también se encuentran por encima, ajustándose de forma próxima a los datos reales obtenidos por nuestros pacientes.

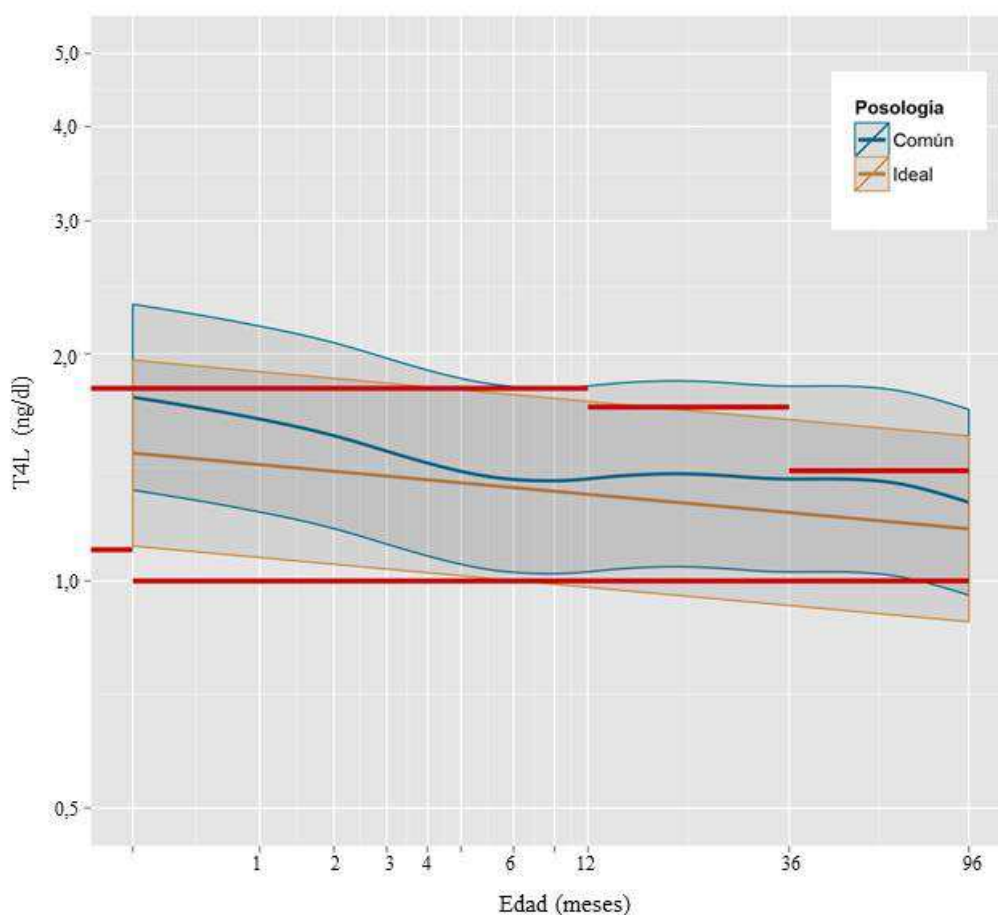


Figura 46. Predicción de los valores de T4L con la dosis óptima (marrón) y la dosis recibida por nuestros pacientes (azul).



# **5. DISCUSIÓN**



---

## 5. DISCUSIÓN

---

### 5.1. Estudio descriptivo

El cribado del HC representa uno de los avances más importantes en la medicina preventiva, permitiendo que el tratamiento sustitutivo se instaure de forma precoz y que pacientes en riesgo de sufrir una deficiencia intelectual alcancen un desarrollo neurológico normal. Para ello es necesario restablecer de forma rápida los valores de T4L y TSH a su rango normal y posteriormente mantener un eutirodismo clínico y bioquímico<sup>113-117</sup>. Además de la gravedad del hipotirodismo, los principales factores implicados en el pronóstico a largo plazo del HC se encuentran relacionados con el tratamiento sustitutivo con LT4: la edad y la dosis al inicio del mismo, el tiempo transcurrido hasta que la TSH y la T4 alcanzan los valores objetivos (directamente relacionado con la dosis inicial) y su mantenimiento dentro de dichos valores (directamente relacionado con los ajustes realizados a la dosis de LT4 durante el seguimiento)<sup>259,260</sup>. Existe una importante controversia acerca de la dosis inicial<sup>313</sup>. Los expertos, basados en estudios y comunicaciones no aleatorizados y observacionales, recomiendan el empleo de dosis altas de LT4 al inicio del tratamiento (10 - 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )<sup>115,241</sup>. En el presente trabajo hemos realizado un análisis de una muestra de 305 pacientes diagnosticados de HC durante los primeros 7 años de vida, en los que el tratamiento se inició con dosis altas de LT4 según las recomendaciones de las guías internacionales, analizando las dosis recibidas al diagnóstico y durante el seguimiento así como los valores de TSH y T4L. A partir de los datos obtenidos se ha desarrollado un modelo matemático que nos permite calcular la posología óptima en función del peso, la edad y la morfología tiroidea.

#### 5.1.1. Descripción de los pacientes del estudio

##### 5.1.1.a. Sexo

La distribución por sexos siguió el patrón descrito en estudios previos<sup>114,314</sup>. La proporción de niñas frente a niños se aproximó a 2:1. Los grupos con tiroides ectópico, agenesia y hemiagenesia presentaron la mayor proporción de pacientes de sexo femenino, como está descrito en las disgenesias tiroideas<sup>114,227</sup>. En el grupo de pacientes con tiroides eutópico la proporción de varones fue mayor.

### 5.1.1.b. Características neonatales

Aunque el HC se ha asociado con embarazos prolongados y peso al nacer elevado<sup>246</sup>, la edad gestacional de nuestra muestra fue próxima a 40 semanas y el Z-score del peso y la longitud próximas a 0 para población española. Hay que tener en cuenta que en la práctica clínica actual se induce el parto si este no ha sido espontáneo a las 42 semanas o en algunos casos antes, lo que ha podido influir en la edad gestacional.

Las características neonatales (edad gestacional, antropometría) de nuestros pacientes no permiten predecir la morfología tiroidea ni tampoco la gravedad del hipotiroidismo. Aunque hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional en función de la morfología tiroidea, en la práctica clínica estas diferencias son poco relevantes (media de 39,3 semanas los eutópicos frente a 39,9 y 40,0 en los ectópicos y las agenesias). En cuanto al Z-score de peso y longitud no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos.

Los valores de TSH en papel absorbente presentaron una correlación directa con la edad gestacional e indirecta con la longitud al nacimiento. Este hecho podría ser reflejar que los casos más graves, definidos por valores de TSH más altos en el programa de detección precoz, presentarían ya clínica de hipotiroidismo en la etapa fetal con un retraso de crecimiento ya patente intraútero.

### 5.1.1.c. Antecedentes familiares

El 9,5% de los pacientes presentó antecedentes de HC, la mayoría se trataron de casos con HC eutópico que presentaban un hermano con HC eutópico. Este valor es más alto que el 2% descrito en las disgenesias tiroideas<sup>126</sup>, pero debemos de tener en consideración que en nuestro estudio están incluidos también los casos de dishormonogénesis y los casos transitorios. Esta es también la causa que justifica el hallazgo de que en la mayoría de los casos el antecedente sea un hermano. En primer lugar, la etiología de las dishormonogénesis es en la mayoría de los casos una alteración genética autosómica recesiva<sup>119</sup>. En segundo lugar, en los casos transitorios, además de algunos tipos de dishormonogénesis ya mencionadas, el origen puede ser un factor materno que puede afectar a varios hijos<sup>114</sup>. En nuestra muestra todos los casos de HC transitorio con antecedentes de HC, la madre presentó patología tiroidea y los otros hijos afectados presentaron también HC transitorio. Sin embargo, en los casos de hermanos con HC permanente sólo hubo antecedentes de patología tiroidea materna en una familia.

Además, destacamos un caso de HC eutópico permanente cuya madre presenta un HC ectópico, que apoya la existencia ya descrita de factores genéticos implicados en la etiología de las disgenesias tiroideas y la posibilidad de expresiones clínicas diferentes<sup>56,126</sup>.

Por otro lado, el 11,5% de los pacientes presentaron antecedentes familiares de patología tiroidea diferente a HC, lo que se explica en relación con la mayor incidencia de alteraciones tiroideas en los familiares de pacientes con HC descrita en la literatura<sup>118,203</sup>.

Otro aspecto de los antecedentes familiares a remarcar es la presencia de seis casos con antecedente de consanguinidad, todos tiroides eutópicos permanentes, sugestivos de dishormonogénesis.

#### **5.1.1.d. Malformaciones congénitas**

La mayor frecuencia de malformaciones asociadas respecto a la población general (7,5% frente a 1 - 2%)<sup>315</sup>, también ha sido descrita por otros autores<sup>204,314</sup>. En concreto, las malformaciones más frecuentemente encontradas han sido las cardiopatías congénitas, en un 3,0% de los pacientes, cifra muy similar a la encontrada por Devos *et al* en la cohorte de Quebec<sup>314</sup>, con predominio en las disgenesias (5 de los 9 casos que presentaron cardiopatías congénitas fueron agenesias, cuando éstas son sólo el 11,8% del total de pacientes del estudio).

### **5.1.2. Situación clínica al diagnóstico**

#### **5.1.2.a. Morfología y localización tiroideas**

En cuanto a la morfología y localización tiroideas los resultados son similares a los de otras series: mayor frecuencia de pacientes con tiroides de localización ectópica (45,6%), seguidos de los tiroides eutópicos (41,9%) y menos frecuentes las agenesias (11,8%)<sup>316</sup>. Únicamente el 2,0% de los pacientes presentaron hemigenesia, lo que es lógico teniendo en cuenta que estos pacientes pueden pasar desapercibidos por el programa de detección precoz debido a que pueden presentar una función tiroidea normal<sup>114,203</sup>.

#### **5.1.2.b. Edad al diagnóstico**

La edad de diagnóstico de nuestra muestra (10,0; 8,0 – 14,0 días) permite el inicio del tratamiento sustitutivo con LT4 de forma precoz para evitar el retraso mental y se ajusta a los objetivos que debe cumplir el programa de detección precoz del HC<sup>115,293,294</sup>. Más del 80% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 15 días de vida (el 100% en el caso de las agenesias). El retraso en los casos de diagnóstico tardío (después de los 30 días de vida) se

justifica porque fueron todos casos con hipotiroidismo subclínico en los que se habían realizado determinaciones analíticas repetidas antes de derivarlos a la Unidad de Seguimiento.

Las agenesias y las ectopias, las formas que en principio presentan mayor gravedad, se diagnosticaron de forma significativa más precozmente que las hemiagenesias y los tiroides eutópicos (9,5 y 10,0 frente a 12,5 y 13,0 días). Este hecho está justificado porque tanto los tiroides eutópicos como las hemiagenesias presentaron valores de TSH más bajos en la prueba de cribado y por el protocolo en muchos casos se realizó una segunda determinación antes de remitirlos a la Unidad de Seguimiento. Por la misma causa, los pacientes con  $TSH \geq 100 \mu U/ml$  (que se asocian a su vez a T4L más bajas), se diagnosticaron casi una semana antes que los casos con  $TSH < 100 \mu U/ml$ .

### 5.1.2.c. Clínica

En el momento del diagnóstico los signos clínicos más frecuentes fueron la ictericia (52,8%) y la fontanela posterior mayor de 5 mm (48,9%), seguidos del llanto ronco (34,8%), la hipotonía (17,7%) y la facies típica (13,8%), de forma similar a lo previamente descrito por otros grupos<sup>113,114,120</sup>. No obstante, la mayoría de estos hallazgos, especialmente en el caso de la ictericia, que es el síntoma que hemos encontrado con mayor frecuencia, son síntomas inespecíficos en el período neonatal, por lo que el valor diagnóstico es muy limitado. Por otro lado, aunque determinados síntomas y signos fueron hallados de forma significativa con mayor frecuencia en el grupo de las agenesias o con menor frecuencia en el de los eutópicos, no permiten discriminar la morfología tiroidea, ya que estuvieron también presentes en los otros grupos.

La presencia de determinados síntomas y signos (ictericia, fontanela posterior mayor de 0,5 cm, llanto ronco, hipotonía axial, facies típica y hernia umbilical) se ha asociado de forma significativa a valores de T4L más bajos. De ello se deduce que la presencia de varios de estos signos o síntomas puede ser sugestiva de una mayor gravedad del hipotiroidismo. Este hecho es importante a la hora de prescribir la dosis inicial de LT4 cuando no se dispone de forma inmediata de los resultados analíticos confirmatorios, para pautar las dosis más altas en los casos en los que se sospeche mayor gravedad. Otros signos como la macroglosia, la inactividad o los problemas de succión, que suelen asociarse a las formas más graves con valores de T4L más bajos, no han alcanzado diferencias estadísticamente significativas, probablemente en relación al escaso número de pacientes de la muestra que los presentaron.

#### 5.1.2.d. Variables analíticas: TSH en papel absorbente y TSH y T4L plasmáticas

Las agenesias tiroideas presentaron los valores más altos de TSH en papel absorbente (480; 350 – 630  $\mu\text{U/ml}$ ), al igual que lo previamente descrito por otros autores y en relación con la mayor gravedad del hipotiroidismo asociado a esta forma clínica<sup>316</sup>. Las ectopias presentaron valores intermedios (220; 100 – 360  $\mu\text{U/ml}$ ), seguidas de los tiroides eutópicos (53; 37 – 150  $\mu\text{U/ml}$ ) y los más bajos correspondieron a los hemitiroides (47; 31 – 90  $\mu\text{U/ml}$ ). No obstante, puede observarse el solapamiento de valores entre todos los grupos, por lo que es necesaria la realización de una prueba de imagen para continuar con el estudio etiológico. En el caso de la TSH plasmática el valor discriminatorio entre las ectopias y las agenesias es todavía menor debido a que en ambos grupos el grueso de pacientes se encuentra por encima del límite superior de detección de nuestro laboratorio (100  $\mu\text{U/ml}$ ). En cuanto a la T4L la relación fue la inversa: valores más bajos en caso de las agenesias (0,2; 0,1 – 0,2 ng/dl), intermedios en las ectopias (0,6; 0,4 – 0,8 ng/dl) y más elevados, con más de la mitad de los valores en el rango bajo de la normalidad, en el caso de los tiroides eutópicos (0,9; 0,5 – 1,1 ng/dl) y los hemitiroides (0,9; 0,8 – 1,1 ng/dl).

Como era esperable se encontró una correlación directa alta entre la TSH en papel absorbente y la TSH plasmática y una correlación inversa alta entre TSH (tanto en papel absorbente como la plasmática) y la T4L.

#### 5.1.2.e. Técnicas de imagen

Todos los pacientes tenían realizada prueba de imagen en el estudio diagnóstico inicial, en la mayoría de los casos una gammagrafía que se realizó de forma inmediata. La gammagrafía tiroidea es el patrón oro para la valoración del tejido tiroideo<sup>121</sup> y, aunque no se realiza en todos los centros de cribado neonatal del HC, debería estar disponible en todos los programas de detección precoz del HC por varios motivos. Por un lado, de forma conjunta con otros datos como los valores hormonales, facilita a los médicos responsables la elección de la dosis inicial de LT4 así como en el establecimiento de la gravedad y la necesidad de reevaluación en los casos con tiroides eutópicos. Por otro lado, la realización de la gammagrafía es importante para las familias: proporciona a los padres una evidencia visual de que su hijo, que habitualmente está asintomático, tiene un trastorno de por vida, les ayuda a comprender la enfermedad y mejora la adherencia terapéutica<sup>317</sup>. Además, resulta de importancia a la hora de realizar el consejo genético y en los casos de dishormonogénesis orienta el estudio molecular hacia unos determinados genes.

#### 5.1.2.f. Dosis inicial de LT4

La dosis inicial de LT4 recibida por nuestros pacientes ( $11,8 \pm 2,6 \mu\text{g/kg/día}$ ), es una dosis alta, que cumple las últimas recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento del HC de utilizar dosis de  $10\text{-}15 \mu\text{g/kg/día}$ <sup>115,241,313</sup>. La dosis más alta fue la recibida por el grupo de pacientes con agenesia tiroidea ( $13,1; 12,1 - 14,6 \mu\text{g/kg/día}$ ), seguida de los pacientes con tiroides ectópico ( $12,5; 11,5 - 14,2 \mu\text{g/kg/día}$ ) y la más baja por los pacientes con tiroides eutópico ( $10,5; 8,7 - 11,7 \mu\text{g/kg/día}$ ), de acuerdo al protocolo seguido, y en relación con el empleo de las dosis más altas en los casos de mayor gravedad<sup>276</sup>. Los casos de tiroides eutópico transitorio recibieron dosis más bajas de LT4, probablemente en relación a los valores más bajos de TSH en la prueba de cribado así como en la confirmación analítica, que influyeron en la elección de la dosis inicial de LT4. En ningún caso se demoró el inicio del tratamiento en espera de resultados analíticos o realización de otras pruebas diagnósticas.

#### 5.1.2.g. Datos en función de la gravedad bioquímica

Los pacientes con un hipotiroidismo más grave, definido por valores de TSH más altos al diagnóstico, se diagnosticaron antes, presentaron valores de T4L más bajos al diagnóstico y recibieron dosis de LT4 más altas. Además en este grupo se encontraron la práctica totalidad de las agenesias tiroideas. Aunque la distribución de los valores de TSH en los tiroides eutópicos y ectópicos fue más heterogénea, la mayor parte de las ectopias se encontraron en el grupo con  $\text{TSH} \geq 100 \mu\text{U/ml}$  mientras que la mayor proporción de eutópicos, especialmente los transitorios, se encontró en el grupo con  $\text{TSH} < 100 \mu\text{U/ml}$ .

Como ya se ha dicho, la edad al diagnóstico fue menor en los grupos con mayor gravedad analítica, como es esperable en relación al protocolo de actuación, en el que en los casos con TSH más bajas se realiza una segunda determinación en papel absorbente antes de realizar la valoración clínica del paciente en la Unidad de Seguimiento, lo que retrasa unos días el diagnóstico pero elimina resultados falsos positivos, reduciendo la ansiedad que genera en las familias y el gasto sanitario<sup>115</sup>.

El análisis en función de los valores de T4L al diagnóstico puso de manifiesto resultados similares, los que es lógico teniendo en cuenta el grado de correlación existente entre ambas hormonas.

#### 5.1.2.h. Diferencias entre los tiroides eutópicos permanentes y transitorios

Los casos transitorios se asociaron a valores más bajos de TSH en papel absorbente ( $43,0; 31,0 - 92,0$  frente a  $67,5; 37,0 - 259,0 \mu\text{U/ml}$ ) y de TSH plasmática ( $39,49; 15,05 - 48,48$  frente

a 93,73; 25,00 – 100,00  $\mu\text{U/ml}$ ) y a valores más altos de T4L (1,1; 0,9 – 1,2 frente 0,8; 0,4 – 1,0 ng/dl), sin embargo estas diferencias no han sido descritas por todos los autores y no permiten predecir la evolución del hipotiroidismo, por lo que la reevaluación diagnóstica en los casos de tiroides eutópico es fundamental<sup>318</sup>. Lo que sí puede estar indicado es realizar una reevaluación más precoz en aquellos pacientes con HC con tiroides eutópico con valores más bajos de TSH al diagnóstico que además precisen dosis de LT4 inferiores a las recomendadas para su edad y peso durante el seguimiento<sup>255</sup>.

## 5.2. Valoración de la dosis inicial de T4L

El tratamiento sustitutivo precoz del HC con LT4 ha modificado de forma sustancial el pronóstico de los recién nacidos con HC, logrando que alcancen un desarrollo intelectual normal<sup>246</sup>. Sin embargo, el desarrollo cognitivo no es óptimo en todos los casos y algunos autores han descrito diferencias en el CI respecto a los controles así como otros déficits neurológicos sutiles en la edad adulta<sup>102,272,319,320</sup>. Entre los factores que se ha implicado en estas diferencias se encuentra la dosis inicial de LT4. De hecho, a pesar de que las guías actuales recomiendan el empleo de dosis altas de LT4, todavía hoy es motivo de controversia ya que la mayoría de los ensayos clínicos realizados al respecto no cumplen los criterios de calidad necesarios para establecer una evidencia clara<sup>313</sup>. La efectividad de la dosis de LT4 con la que se inicia el tratamiento se valora en función de dos aspectos: el tiempo transcurrido hasta alcanzar el eutiroidismo bioquímico y el desarrollo neurocognitivo alcanzado por los pacientes. El primer punto puede evaluarse a corto plazo, cuantificando el tiempo transcurrido hasta conseguir la elevación de los niveles de T4T/T4L hasta el rango objetivo y la normalización de la TSH. El segundo punto, la valoración del desarrollo cognitivo alcanzado, es más difícil de valorar debido a que precisa de periodos de seguimiento prolongados así como por la interacción de otros factores implicados, como la gravedad del hipotiroidismo prenatal o el control de la enfermedad durante la infancia entre otros.

### 5.2.1. Eutiroidismo bioquímico: normalización de los valores de T4L y TSH

Cuando se inicia el tratamiento sustitutivo con LT4 en un paciente con HC el objetivo inmediato es lograr que la T4L se sitúe en el rango de normalidad en el menor tiempo posible y, en segundo lugar, la normalización de la TSH, que es más tardía<sup>115,241</sup>. El retraso en la normalización de ambas hormonas se ha asociado a un peor pronóstico neurocognitivo<sup>270,271,299,303,321</sup>. En nuestro estudio, en el primer control analítico realizado

aproximadamente a las dos semanas tras el inicio del tratamiento, ningún paciente presentó valores de T4L en rango de hipotiroidismo y el 98,0% de los pacientes presentaron valores de T4L mayores o iguales a 1,0 ng/dl (límite inferior del rango objetivo), cumpliéndose el propósito fundamental del tratamiento sustitutivo, que es corregir en el paciente la situación de hipotiroidismo lo antes posible. Únicamente un 2% se encontraron por debajo del rango objetivo, aunque permaneciendo todavía dentro del rango normal. Además, se halló una correlación directa entre la dosis inicial y los valores de T4L en el primer control analítico ya descrita por otros autores<sup>101</sup>, que pone de manifiesto la importancia de la elección de la dosis inicial de LT4 para obtener unos valores de T4L óptimos, intentando evitar tanto el infra como el sobretratamiento. Por otro lado, aunque la normalización de la TSH es más tardía y no se considera necesaria en el primer control analítico, en nuestro estudio solamente el 11,4% de los pacientes presentaron valores de TSH todavía elevados.

En los primeros estudios realizados tras el inicio de los programas de cribado neonatal, que empleaban dosis bajas de LT4 (6 – 9 µg/kg/día) la T4T se normalizaba al cabo de 1,5 – 3 meses de iniciado el tratamiento<sup>303</sup>. En 1989, el grupo de Fisher propuso el empleo de dosis más altas (10 - 15 µg/kg/día), con el objetivo de normalizar los valores de T4 en un menor plazo de tiempo, basados en la observación de la cohorte de California, en la que la mayoría de pacientes presentaron valores normales de T4 a las 3 semanas de tratamiento<sup>303</sup>. Posteriormente otros grupos confirmaron que las dosis altas conseguían una normalización más precoz de los niveles de T4 (es probable que en el grupo de Fisher la T4 también se normalizara antes de las 3 semanas, aunque no se detectó ya que no realizaron controles analíticos con anterioridad)<sup>101,269,322</sup>.

En 2002 Selva *et al* publicaron el primer y único estudio controlado y aleatorizado en el que compararon el efecto de diferentes dosis de LT4 sobre las concentraciones de T4, T3 y TSH en 47 recién nacidos diagnosticados de HC<sup>101</sup>. Para ello establecieron tres grupos de pacientes a los que administraron diferentes dosis de LT4, todas ellas altas: 50 µg/día (14,5 µg/kg/día), 62,5 µg/día durante 3 días seguido de 37,5 µg/día (17,7 µg/kg/día seguido de 10,6 µg/kg/día) y 37,5 µg/kg/día (10,9 µg/kg/día). Para valorar el tiempo transcurrido hasta alcanzar el eutiroidismo bioquímico realizaron controles analíticos a los 3 días, a la semana y a las 2, 4, 8 y 12 semanas de iniciado el tratamiento. Los pacientes de los tres grupos presentaron valores de T4L en rango normal en el control realizado a los 3 días de tratamiento y por encima del mismo a partir de la primera semana de tratamiento. En cuanto a la TSH, descendió a valores normales a las 2 semanas de tratamiento en el grupo que recibió las dosis más altas, mientras que en el grupo de

dosis bajas se demoró hasta las 12 semanas y en el de dosis intermedias no llegó a normalizarse durante el seguimiento. Esa falta de normalización de la TSH puede estar justificada porque a partir de las 2 semanas de tratamiento se disminuyó la dosis de LT4 en los pacientes que presentaban niveles de T4L por encima del rango normal a pesar de tener valores elevados de TSH. La conclusión principal del estudio fue que el empleo de dosis altas (12 -17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) eleva las concentraciones de T4L al rango diana al cabo de 3 días y normaliza la TSH a las 2 semanas de tratamiento.

En contraposición, ha habido algunos grupos que han propuesto que no eran necesarias dosis tan altas para lograr una normalización temprana de los valores de T4L<sup>322, 323</sup>. El grupo de Touati, con una dosis media de 7,9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , refiere valores medios de T4L y T3L a los 15 días de tratamiento en el rango normal<sup>323</sup>. Sin embargo, en más de la mitad de los casos la TSH era todavía mayor de 20  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , por lo que aumentaron la dosis de LT4 en el 45% de los pacientes. Aunque estos autores defienden que una dosis de 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  es suficiente para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con HC y evitar el sobretratamiento, se basan en la realización de controles analíticos y ajustes de dosis frecuentes en función de la ganancia ponderal y los controles analíticos durante los primeros meses de tratamiento (casi en la mitad de los casos precisaron aumentar la dosis en función del resultado analítico, además de los ajustes que realizan en función de la ganancia ponderal del paciente y que no cuantifican en el artículo). Esta estrategia tiene varios inconvenientes. En primer lugar, expone a los pacientes al riesgo de infratratamiento, de hecho el 12% de los pacientes no logran normalizar los valores de TSH durante los 2 primeros meses de tratamiento. En segundo lugar, en la práctica clínica el ajuste de dosis tan fino que realizan es complicado de llevar a cabo y requiere múltiples cambios de dosis y analíticas de control. Además, la disponibilidad de LT4 oral en España es en comprimidos y realizar ajustes por debajo de 12,5  $\mu\text{g}$  al día es difícil debido a las presentaciones disponibles, en su estudio los pacientes reciben el tratamiento en suspensión oral. Por otro lado, los cambios frecuentes en la medicación predisponen a errores en la administración de la dosis prescrita del fármaco en cada momento.

De forma similar, el grupo de Bakker realizó un análisis retrospectivo de 30 pacientes con HC que recibieron una dosis inicial de LT4 de 8,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ <sup>322</sup>. Los pacientes alcanzaron valores normales de T4L y T3 también a los pocos días de iniciado el tratamiento. En concreto, el tiempo medio en alcanzar el límite inferior de la normalidad para la T4L fue de 3,1 días y un poco más tarde cuando únicamente valoraron los casos de HC grave (4,3 días). Sin embargo, la normalización de la TSH fue más tardía que en el estudio de Selva (mediana de 32 días). Este

hecho contrasta con nuestro estudio, en el que encontramos que la mitad de los pacientes presentan valores normales de TSH ya en el primer control analítico e incluso un tercio de los pacientes valores por debajo del rango normal. El empleo de dosis mayores en nuestro estudio (11,8 frente a 8,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) puede justificar estas diferencias. De forma similar, en el ensayo clínico realizado por el grupo de Selva, con dosis más parecidas a las nuestras, aproximadamente una quinta parte de los pacientes tienen valores de TSH por debajo del objetivo para su edad en el control realizado a las 2 semanas. Aunque la normalización precoz de la TSH se ha asociado a una mejor pronóstico neurocognitivo en los primeros años de la infancia<sup>270,294</sup>, no existe evidencia clara sobre la importancia de los valores de TSH por debajo de objetivos en las primeras semanas de tratamiento y su efecto a largo plazo. Un aspecto a reseñar es que en nuestro estudio, los pacientes con valores de TSH bajos en el primer control analítico, aunque recibieron una dosis de LT4 similar al resto de la muestra, se caracterizaron por presentar un hipotiroidismo de menor gravedad al diagnóstico.

En cuanto a la morfología tiroidea, la mayor proporción de pacientes con valores de T4L en objetivo se encontró en el grupo de los tiroides eutópicos y la menor entre las agenesias. Esta diferencia se puede justificar por el carácter más leve del hipotiroidismo que presentan en general los tiroides eutópicos, manifestado por unos valores iniciales de TSH más bajos y de T4L más altos, y por ello con una funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides más preservada.

Otro aspecto a valorar es que algunos autores han descrito que las dosis altas de LT4 logran eliminar las diferencias entre el HC grave y los casos moderados y leves. Así, en el estudio de Selva *et al*, clasificaron a los pacientes en HC moderado o grave en función de los niveles de T4T al diagnóstico<sup>101</sup>. Al evaluar las diferencias entre los casos graves y moderados, en el grupo que recibió la dosis de LT4 más altas no encontraron diferencias en los valores de T4L a los 3 días de tratamiento. En los casos que recibieron dosis más bajas (10,9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ), las diferencias en los niveles de T4L desaparecieron a la semana de tratamiento. En nuestro estudio, no solo se eliminan las diferencias en los valores de T4L en el primer control analítico, sino que los pacientes que presentaron  $\text{TSH} \geq 100 \mu\text{U}/\text{ml}$  al diagnóstico alcanzaron valores significativamente más altos de T4L que los que presentaban un hipotiroidismo más leve, probablemente en relación a la mayor dosis de LT4 que recibieron.

### 5.2.2. Hipertiroxinemia durante las primeras semanas de tratamiento

El principal motivo de controversia en cuanto a la administración de dosis altas de LT4 es el riesgo de hipertiroxinemia durante las primeras semanas de vida y sus posibles consecuencias<sup>101,269,275,277,306,322-324</sup>. En nuestra muestra, el 21,2% de los pacientes presentaron valores de T4L por encima del rango objetivo, aproximadamente la mitad de ellos con TSH por debajo del rango normal. Ninguno de los pacientes presentó signos o síntomas de hipertiroidismo. En general, esta hipertiroxinemia se encuentra en el rango de los valores descritos en los recién nacidos sanos en los primeros días de vida, en los que se ha descrito un valor medio de T4L de 3,7 ng/dl entre los días 1 y 4 de vida<sup>325</sup>. En un análisis reciente de los valores de T4L que incluye datos procedentes de varios hospitales españoles mediante quimioluminiscencia se han considerado valores normales a los 3 días de vida hasta 4,0 ng/dl<sup>310</sup>.

El hallazgo de valores de T4L elevados durante los primeros controles analíticos ha sido descrito con frecuencia por otros autores, incluidos algunos que no emplean dosis altas<sup>306,322,323</sup>. Obviamente, debido a la correlación entre la dosis de LT4 y la concentración plasmática de T4L, el riesgo es mayor mientras más altas sean las dosis de LT4 empleadas. Así por ejemplo, el grupo de Vaidyanathan encontró que los episodios de sobretratamiento aumentaban en función de la dosis, de forma que con una dosis de 6 – 9,9 µg/kg/día el 37,5% estaban sobretratados, con una dosis de 10 – 11,9 µg/kg/día el 55% y con una dosis de 12 – 15 µg/kg/día el 75%<sup>306</sup>.

En el estudio de Touati, a pesar de que los pacientes recibieron una dosis baja (media 7,9 µg/kg/día), al mes de tratamiento el 27,5% de los pacientes presentaron valores de T4L por encima del límite superior de la normalidad<sup>323</sup>. A la vez, llama la atención que ya en el primer control analítico a las 2 semanas tuvieron que subir la dosis en el 45% de los pacientes y en un 12% de pacientes la TSH no se llegó a normalizar durante los 2 primeros meses de tratamiento. En el estudio de Bakker *et al* (dosis media 8,2 µg/kg/día), el 63,3% de los pacientes con HC presentaron T4L por encima del límite superior de la normalidad durante las 4 primeras semanas de tratamiento y cuando la TSH se normalizó, el 50% de los niños presentaban valores de T4L por encima del rango normal para su edad<sup>322</sup>. Con el paso del tiempo, las cifras de T4L fueron disminuyendo y se situaron en el rango normal, manteniendo valores de TSH normales. A la vez, un 26,7% presentaron valores de TSH todavía por encima de 10 µU/ml al mes de tratamiento. De todo ello podemos deducir que el empleo de dosis más bajas no elimina totalmente el riesgo de hipertiroxinemia y además conlleva un riesgo de infratratamiento.

En el ensayo clínico de Selva *et al* (dosis altas de LT4) todos los grupos de pacientes presentaron valores de T4L por encima de objetivos a partir de la primera semana de tratamiento, alcanzando niveles de hasta 4,51 ng/dl en el grupo que recibieron las dosis más altas y no refirieron ningún caso de T4L por debajo del rango normal<sup>101</sup>. En 2013, el grupo de Bongers-Schokking encontró que los episodios de sobretratamiento en el control realizado a las 2 semanas de iniciado el tratamiento eran más frecuentes en el grupo de pacientes que recibían dosis altas (mayor o igual a 9,5 µg/kg/día): 60% frente a 25%<sup>275</sup>. Pero, a su vez, los pacientes con dosis altas presentaron menos episodios de infratratamiento (3% frente a 25%). Es decir, que el empleo de dosis altas se asocia a un mayor número de episodios de sobretratamiento pero disminuye el riesgo de infratratamiento.

Por otro lado, esta elevación de los valores de T4L no se ha asociado a una elevación relevante de los valores de T3, la hormona biológicamente activa<sup>269,322,323</sup>. En el estudio del grupo de Bakker, se puede observar como los valores de T3T aumentan de forma lineal a medida que aumenta la T4T plasmática y una vez la que la T4T supera los 5,9 – 7,8 µg/dl, a pesar de que sus valores sigan subiendo, la T3T permanece estable en torno a 1,9 ng/ml<sup>322</sup>. Este comportamiento estaría en relación con la regulación de la función tiroidea ejercida por las desyodasas, que son capaces de regular la concentración de T3 en función de los niveles de T4 y las demandas biológicas.

A corto plazo, los pacientes no muestran la sintomatología propia de la tirotoxicosis neonatal como la craneosinostosis y alteraciones neurológicas y que han sido descritas con dosis excesivas de LT4 en pacientes con HC (dosis en el rango de 200 – 300 µg/día durante la mayor parte de la lactancia), sino que clínicamente se encuentran asintomáticos<sup>303,323,326</sup>. Sin embargo, a largo plazo, las implicaciones clínicas de esta hipertiroxinemia aislada durante las primeras semanas de vida, aún no han sido establecidas. El mantenimiento de unos valores normales de T3, junto con el hecho de que los valores elevados de T4L durante las primeras semanas de tratamiento sean comparables a los valores de T4L que se encuentran en los recién nacidos sanos durante los primeros días de vida<sup>246,247</sup>, lleva a pensar que concentraciones de T4L en el período neonatal por encima del límite normal no implican necesariamente una relevancia clínica y varios autores han propuesto elevar el límite superior para el rango objetivo de la T4L en los primeros controles analíticos<sup>101,322</sup>. El grupo de Selva, basándose en la observación de que durante las primeras semanas de tratamiento los pacientes que recibieron dosis elevadas de LT4 presentaron niveles de T4L por encima del rango normal para su edad, con TSH realizadas de forma simultánea todavía elevadas o normales y en ningún momento presentaron TSH suprimidas,

propusieron modificar el rango diana para la T4L en las dos primeras semanas de tratamiento, elevándolo hasta 2,0 - 5,0 ng/dl<sup>101</sup>. Más recientemente, en base a la variabilidad interindividual de los valores de T4L y TSH, el grupo de Bongers-Schokking ha propuesto un objetivo individualizado para cada paciente<sup>277</sup>. Dicho objetivo se basa en el cálculo del estado de equilibrio para la concentración de T4L (SSC T4L), que no es más que la media de los valores de T4L una vez que el paciente alcanza la situación de eutiroidismo. Este aspecto es especialmente relevante para los pacientes en los que su SSC se sitúe en los extremos del rango normal (y a veces incluso por encima de él, como han descrito en algunos pacientes de su serie). Según los datos obtenidos de su estudio (1425 muestras), el SSC parece existir ya desde el nacimiento y su valor disminuye de forma progresiva y discreta con la edad. Sin embargo, dado que se necesitan al menos 3 controles analíticos en situación de eutiroidismo para cada paciente, el SSC carece de utilidad en los primeros controles analíticos realizados para cada paciente.

En cuanto a las características que nos permitan identificar el grupo de pacientes con mayor riesgo de hipertiroxinemia, a pesar de la correlación entre la dosis de LT4 y los valores de T4L, las diferencias encontradas en la dosis de LT4 entre el grupo que presentó valores de T4L por encima de objetivos frente al resto de pacientes no alcanzaron significación estadística (12,6 frente a 11,5 µg/kg/día,  $P = 0,457$ ), ni tampoco en los valores iniciales de TSH en papel absorbente, TSH plasmática o T4L. Sin embargo, al analizar el subgrupo de pacientes con hipotiroidismo más leve, los pacientes que recibieron dosis más altas presentaron mayor frecuencia de episodios de sobretratamiento.

En función de la morfología tiroidea, la hipertiroxinemia fue más frecuente en el grupo de las agenesias. La mayor frecuencia de casos con valores de T4L por encima de objetivo en el primer control analítico de este grupo frente a los tiroides eutópicos y las ectopias contrasta con el mayor porcentaje de casos en los que la TSH todavía no se ha normalizado también en este grupo. Los valores de T4L por encima de objetivos se justifican por el uso de dosis de LT4 más elevadas con el fin de lograr la normalización más temprana posible y eliminar así las diferencias respecto a los otros dos grupos, en los que la T4L al diagnóstico no fue tan baja. El mayor porcentaje de casos con TSH que todavía no se normalizó podría estar en relación con la TSH inicial más elevada y la realización del control analítico más precoz en este grupo. Sin embargo, estas diferencias, especialmente con el grupo de las ectopias, son pequeñas y también podrían reflejar la mayor dificultad en el tratamiento en los casos de las agenesias debido a la mayor afectación de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides que en las ectopias y los tiroides eutópicos, en los que todavía se mantiene cierto grado de funcionalidad tiroidea. Este

puede ser el motivo que justifique los hallazgos similares encontrados en el estudio de Vaidyanathan, en el que los pacientes que reciben las dosis más altas son los que presentan tanto la mayor proporción de episodios de sobretratamiento como de infratratamiento. Aunque no detallan la etiología ni las características de los grupos, como se trata de un estudio retrospectivo, lo más probable es que las dosis más altas se hayan asignado a los pacientes con hipotiroidismo más grave al diagnóstico<sup>306</sup>.

Ante la hipertiroxinemia en el primer control analítico se plantea la necesidad de disminuir la dosis de LT4 para evitar una hipertiroxinemia prolongada. Pero antes de disminuir la dosis debemos de tener en cuenta varios hechos. En primer lugar, el ajuste de dosis para normalizar la T4L se ha asociado a una falta de normalización de la TSH incluso en pacientes en los que se inició el tratamiento con dosis de LT4 por encima de  $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ <sup>101</sup>, por lo que no parece estar indicado disminuir la dosis de LT4 hasta que al menos la TSH se haya normalizado. En segundo lugar, durante esta etapa los lactantes experimentan una importante ganancia ponderal que hace que aunque no se modifique la dosis absoluta, la dosis relativa por kg de peso descienda de forma rápida y una disminución de la dosis puede implicar caer en la hipotiroxinemia. En nuestro estudio este hecho se comprueba porque a pesar de que no se disminuye la dosis en todos los casos de sobretratamiento, éstos descienden de forma progresiva durante los primeros meses de vida. Por tanto, la hipertiroxinemia aislada posiblemente no sea criterio suficiente para la disminución de la dosis absoluta, mientras que si está asociada a un valor de TSH que de forma repetida es indetectable sí que justifica un descenso de la dosis absoluta. Dada la variabilidad de situaciones que se dieron en nuestro estudio y el número limitado de muestras resulta difícil extraer conclusiones respecto al ajuste de dosis. No obstante, sí hemos observado que en los casos en los que se disminuyó la dosis de LT4 ningún paciente presentó niveles de T4L bajos en el siguiente control. De los casos en los que se no se modificó la dosis, algo más de la mitad de los pacientes siguieron con valores hormonales en rango de sobretratamiento, lo que sugiere que el descenso de  $12,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  puede ser una estrategia adecuada para evitar la hipertiroxinemia prolongada en los casos en los que la T4L esté por encima del rango objetivo y la TSH baja. La disponibilidad de comprimidos de  $12,5 \mu\text{g}$  ranurados o soluciones orales de LT4 manufacturadas (no fórmulas magistrales) permitirían realizar un ajuste más fino de la dosis.

En conclusión, el tratamiento inicial del HC para obtener el eutiroidismo implica un equilibrio difícil de establecer entre el riesgo de hipertiroxinemia y el de infratratamiento. El empleo de dosis altas de LT4 logra evitar el infratratamiento, aunque a expensas de que una proporción de pacientes presente valores de T4L en el rango de la hipertiroxinemia durante las

primeras semanas de tratamiento, aunque ninguno de ellos mostró signos ni síntomas de hipertiroidismo y las implicaciones clínicas de dicha hipertiroxinemia están cuestionadas. Por otro lado, excepto en los casos leves, tampoco se encontraron diferencias en los valores analíticos entre el grupo de pacientes que desarrolló hipertiroxinemia respecto al que no, por lo que no se ha podido identificar un grupo de pacientes en los que empezar a dosis más bajas sin caer en el riesgo de no alcanzar los valores objetivos de T4L. Dadas las consecuencias perjudiciales del hipotiroidismo sobre el desarrollo neurocognitivo en esta etapa de la vida, no parece prudente asumir el riesgo y preferimos evitar el infratratamiento a pesar de exponerse al riesgo de presentar valores moderadamente elevados de T4L, transitorios y modificables en las las visitas programadas de seguimiento.

### **5.3. Valoración del tratamiento con LT4 durante los primeros 7 años de vida**

Las guías actuales de manejo del HC únicamente establecen recomendaciones sobre la dosis de LT4 de inicio de tratamiento y no realizan recomendaciones específicas en cuanto a la posología posterior, indicándose únicamente que a cada paciente se le debe administrar la dosis de LT4 adecuada para mantener los valores de T4L y TSH en los objetivos establecidos<sup>115,241</sup>. Los datos disponibles sobre la dosis de LT4 a lo largo de la infancia en los pacientes con HC se obtuvieron en la mayoría de los casos de pacientes que fueron diagnosticados cuando todavía no se habían introducido muchas de las mejoras que han ido perfeccionando el programa de cribado de HC<sup>269,276,304,316, 327-329</sup>. Además, aunque se han publicado estudios al respecto con posterioridad a que la AAP y la ESPE recomendasen en sus guías el uso de dosis altas de LT4 al inicio del tratamiento (10 – 15 µg/kg/día), la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios recibieron dosis por debajo de 10 µg/kg/día al inicio del tratamiento<sup>316,328,329</sup>. El estudio de Hanukoglu *et al*, publicado en 2001, incluye el análisis de la dosis de LT4 recibida y los valores de TSH y T4 de 125 pacientes con HC nacidos entre los años 1985 y 1995, desde el diagnóstico hasta los 4 años<sup>316</sup>. La mediana de edad al diagnóstico fue 12 días y la dosis inicial 9,3 µg/kg/día en las dishormonogénesis, 9,2 µg/kg/día en lo que ellos denominan disgenesias (ectopias y tiroides hipoplásicos) y 9,4 µg/kg/día en las agenesias. El estudio de Delvecchio *et al*, publicado en 2015, incluye pacientes incluidos nacidos entre 1980 y 2001<sup>329</sup>. Se trata de un análisis retrospectivo de la dosis de LT4 recibida por 216 pacientes con HC, con una edad media al diagnóstico de 23,2 días y una dosis inicial de 9,1 µg/kg/día (no analizan los valores de TSH y T4). El estudio de Mathai *et al*, publicado en 2008, analiza los valores de TSH y T4L y la dosis de LT4 recibida por 69 pacientes que iniciaron el tratamiento a dosis altas de forma similar a nuestro estudio (10, 12 y

15 µg/kg/día, para dishormonogénesis, ectópicos y agenesias, respectivamente), pero únicamente durante los dos primeros años de vida<sup>276</sup>.

### **5.3.1. Peso y talla durante el seguimiento**

El HC no tratado induce un retraso en el crecimiento y la maduración ósea, por lo que uno de los objetivos del tratamiento sustitutivo en estos pacientes es que presenten un crecimiento equiparable al de su población de referencia. Los pacientes estudiados presentaron un patrón de crecimiento (peso y talla) similar al de población española<sup>308</sup>, sin encontrarse diferencias clínicamente relevantes entre los tiroides eutópicos, los ectópicos y las agenesias. Aunque algunos autores han planteado la posibilidad de una aceleración del crecimiento en los pacientes tratados con dosis elevadas y episodios de sobretratamiento, por analogía al efecto de la tirotoxicosis sobre el crecimiento, este hecho no se ha confirmado ni en nuestro estudio ni en otros similares<sup>270,330,331</sup>.

### **5.3.2. Valores de TSH y T4L durante el seguimiento**

Los valores de TSH disminuyeron de forma rápida tras el inicio del tratamiento, de forma que la mediana se situó ya en valores normales en el primer control analítico y continuó disminuyendo hasta los 3 meses de edad, cuando alcanzó el nadir, en valores por debajo del rango de referencia para la edad. A partir de los 7 – 8 meses y hasta el final del seguimiento se mantuvo en rango normal. La disminución de los valores de TSH por debajo del rango de referencia fue a expensas de los tiroides ectópicos y las agenesias, mientras que en los tiroides eutópicos los valores de TSH no descendieron tanto sino que se mantuvieron más próximos al rango normal. Este hecho contrasta con otros estudios en los que el comienzo del tratamiento se realizó a dosis bajas y los valores de TSH tardaron varias semanas e incluso meses en normalizarse<sup>316</sup>. En el estudio de Hanukoglu, las agenesias presentaron valores de TSH más elevados que las ectopias y las dishormonogénesis durante los primeros 6 meses, con una mediana que no se normalizó hasta pasados los 6 meses<sup>316</sup>. Estas diferencias pueden justificarse porque la dosis de LT4 recibida por los pacientes del grupo de Hanukoglu al inicio del tratamiento y hasta los 3 meses de vida fue inferior a la dosis recibida por nuestros pacientes tanto en el grupo de las agenesias como las ectopias. Posteriormente, en nuestro estudio, la mediana de los valores de TSH osciló entre valores normales en todos los grupos sin existir diferencias significativas entre ellos, mientras que en el Hanukoglu los niveles medios de TSH oscilaron entre el rango normal a estar discretamente

elevados a pesar de recibir dosis más elevadas, sin encontrar tampoco diferencias relevantes entre los tres grupos.

Los valores de T4L de nuestros pacientes se normalizaron de forma rápida, para permanecer posteriormente la mediana en el rango objetivo durante todo el seguimiento en los tres grupos de pacientes. Al igual que en otros estudios en los que la dosis inicial de LT4 fue alta, los primeros meses se caracterizaron por unos valores más elevados, incluso en el rango de la hipertiroidemia en una proporción considerable de pacientes, y aproximadamente a partir de los 6 meses se mantuvieron estables en la parte alta del rango objetivo<sup>276</sup>.

Por otro lado, nuestro estudio refleja la dificultad para mantener los valores de T4L y TSH en márgenes adecuados durante la infancia, con un porcentaje de muestras dentro de objetivos que oscila entre el 41,7% y el 87,2% en función de la edad y que es más bajo en las agencias y más alto en los tiroides eutópicos. Este hecho ya ha sido descrito por otros autores, así, el grupo de Bongers-Schokking analizó un grupo de 61 pacientes durante los dos primeros años de vida, ninguno mantuvo TSH y T4L dentro de objetivos durante todo el seguimiento y sólo el 42,9% de las muestras se encontraron dentro de objetivos<sup>275</sup>. Este hecho se encuentra en relación a que, a diferencia de la edad adulta, durante la infancia los requerimientos relativos de LT4 son muy variables y van disminuyendo con la edad, pese a lo cual la dosis absoluta debe aumentarse debido al aumento de su volumen de distribución y la ganancia ponderal rápida que tiene lugar los primeros años de vida. Por ello, son necesarios controles frecuentes para detectar los episodios de sobret ratamiento en los primeros meses y posteriormente de infratratamiento durante toda la infancia y poder corregirlos de forma rápida mediante el ajuste de la dosis de LT4.

Otra dificultad en el seguimiento de estos pacientes es que existe un porcentaje importante de muestras que se deben clasificar como “conflictivas” debido a que presentan resultados discordantes entre los valores de TSH y T4L y que no permiten clasificarlas de modo claro como pacientes en objetivo, sobret ratados o infratratados. Ante estos resultados conflictivos la actitud debe ser individualizada, en función de los valores hormonales así como las características del paciente y las circunstancias que le rodean. Por ejemplo, los valores elevados de T4L y TSH de forma simultánea, que clásicamente se han atribuido a una refractariedad hipofisaria, se observan con frecuencia en pacientes con mala adhesión terapéutica, generalmente que no toman la LT4 durante unos días y luego vuelven a tomarla justo unos días antes de hacer la determinación analítica<sup>261</sup>. También existen casos que, aunque presenten valores fuera de los límites objetivos, debido a su proximidad a ellos o porque se encuentren en el rango del SSC propio del paciente, probablemente no tengan relevancia clínica y por tanto no precisen modificaciones de la dosis<sup>277</sup>.

### 5.3.3. Dosis de LT4

La dosis de LT4 recibida por nuestros pacientes se reduce con la edad, de forma más rápida a lo largo del primer año, en los tres grupos diagnósticos (descenso desde  $11,8 \pm 2,6$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  al inicio del tratamiento a  $4,2 \pm 1,3$  al año de edad) y posteriormente de forma más progresiva, al igual que en otras series<sup>276,316,329</sup>. En las Tablas 57, 58 y 59 se realiza una comparativa de la dosis de LT4 entre nuestro estudio y el de Hanukoglu<sup>316</sup> y Delvecchio<sup>329</sup>, en función de la edad y la morfología tiroidea (en el estudio de Mathai<sup>276</sup>, con dosis iniciales similares a las nuestras, no se indican los valores numéricos detallados sino que únicamente se representan de forma gráfica, los resultados son similares).

Tabla 57. Comparativa de la dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibida por los pacientes con tiroides eutópico: nuestro estudio, grupo de Hanukoglu y grupo de Delvecchio (media  $\pm$  desviación estándar)

| Edad     | Dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |                          |                           |
|----------|---|--------------------------|---------------------------|
|          | HGUGM   | Hanukoglu <sup>316</sup> | Delvecchio <sup>329</sup> |
| Inicio   | $10,3 \pm 2,4$                                      | 9,3 (NC DE)              | $8,7 \pm 2,4$             |
| 1 mes    | $6,1 \pm 1,7$                                       | $8,2 \pm 0,3$            | -                         |
| 3 meses  | $5,2 \pm 1,6$                                       | $5,7 \pm 0,2$            | -                         |
| 6 meses  | $4,1 \pm 1,4$                                       | $4,7 \pm 0,2$            | $4,1 \pm 1,3$             |
| 9 meses  | $3,8 \pm 1,3$                                       | $4,5 \pm 0,2$            | -                         |
| 12 meses | $3,6 \pm 1,3$                                       | $4,2 \pm 0,2$            | $3,5 \pm 1,0$             |
| 18 meses | $3,6 \pm 1,4$                                       | $3,9 \pm 0,2$            | -                         |
| 24 meses | $3,5 \pm 1,3$                                       | $3,8 \pm 0,2$            | $3,4 \pm 1,1$             |
| 3 años   | $3,3 \pm 1,3$                                       | $3,2 \pm 0,2$            | $3,2 \pm 1,0$             |
| 4 años   | $3,3 \pm 1,3$                                       | $3,3 \pm 0,2$            | $3,0 \pm 1,0$             |
| 5 años   | $3,1 \pm 1,3$                                       | -                        | $2,8 \pm 0,9$             |
| 6 años   | $2,8 \pm 1,2$                                       | -                        | $2,6 \pm 0,9$             |
| 7 años   | $2,8 \pm 1,2$                                       | -                        | $2,4 \pm 0,9$             |

\* NC DE: no consta desviación estándar

Tabla 58. Comparativa de la dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibida por los pacientes con tiroides ectópico: nuestro estudio, grupo de Hanukoglu y grupo de Delvecchio (media  $\pm$  desviación estándar).

| Edad     | Dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |                          |                                |
|----------|---|--------------------------|--------------------------------|
|          | HGUGM   | Hanukoglu <sup>316</sup> | Delvecchio <sup>316, 329</sup> |
| Inicio   | $12,7 \pm 1,9$                                      | 9,2 (NC DE)              | $9,5 \pm 2,8$                  |
| 1 mes    | $9,5 \pm 1,7$                                       | $8,6 \pm 0,3$            | -                              |
| 3 meses  | $6,9 \pm 1,3$                                       | $6,2 \pm 0,2$            | -                              |
| 6 meses  | $5,2 \pm 1,2$                                       | $5,5 \pm 0,2$            | $4,8 \pm 1,3$                  |
| 9 meses  | $4,8 \pm 0,9$                                       | $5,0 \pm 0,2$            | -                              |
| 12 meses | $4,7 \pm 1,1$                                       | $5,1 \pm 0,2$            | $4,1 \pm 1,0$                  |
| 18 meses | $4,6 \pm 1,0$                                       | $4,9 \pm 0,2$            | -                              |
| 24 meses | $4,6 \pm 1,0$                                       | $4,6 \pm 0,2$            | $3,9 \pm 0,9$                  |
| 3 años   | $4,2 \pm 0,8$                                       | $4,1 \pm 0,2$            | $3,7 \pm 0,9$                  |
| 4 años   | $4,0 \pm 0,9$                                       | $3,9 \pm 0,2$            | $3,4 \pm 0,9$                  |
| 5 años   | $3,7 \pm 0,9$                                       | -                        | $3,2 \pm 0,9$                  |
| 6 años   | $3,5 \pm 0,9$                                       | -                        | $3,1 \pm 0,7$                  |
| 7 años   | $3,3 \pm 0,8$                                       | -                        | $2,9 \pm 0,7$                  |

Tabla 59. Comparativa de la dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) recibida por los pacientes con agenesia tiroidea: nuestro estudio, grupo de Hanukoglu y grupo de Delvecchio (media  $\pm$  desviación estándar)<sup>316, 329</sup>.

| Edad     | Dosis de LT4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) |                          |                           |
|----------|---|--------------------------|---------------------------|
|          | HGUGM   | Hanukoglu <sup>316</sup> | Delvecchio <sup>329</sup> |
| Inicio   | 13,4 $\pm$ 1,5                                      | 9,4 (NC DE)              | 8,7 $\pm$ 2,8             |
| 1 mes    | 10,0 $\pm$ 2,0                                      | 8,8 $\pm$ 0,3            | -                         |
| 3 meses  | 7,3 $\pm$ 1,4                                       | 7,1 $\pm$ 0,2            | -                         |
| 6 meses  | 5,6 $\pm$ 1,6                                       | 6,5 $\pm$ 0,3            | 5,2 $\pm$ 1,5             |
| 9 meses  | 5,3 $\pm$ 1,5                                       | 5,9 $\pm$ 0,3            | -                         |
| 12 meses | 4,7 $\pm$ 1,3                                       | 5,6 $\pm$ 0,2            | 4,6 $\pm$ 1,1             |
| 18 meses | 5,1 $\pm$ 1,1                                       | 5,4 $\pm$ 0,2            | -                         |
| 24 meses | 5,1 $\pm$ 1,0                                       | 5,2 $\pm$ 0,3            | 4,3 $\pm$ 0,9             |
| 3 años   | 4,8 $\pm$ 0,9                                       | 4,8 $\pm$ 0,4            | 4,0 $\pm$ 0,8             |
| 4 años   | 4,2 $\pm$ 0,9                                       | 4,2 $\pm$ 0,1            | 3,7 $\pm$ 0,7             |
| 5 años   | 4,2 $\pm$ 1,0                                       | -                        | 3,4 $\pm$ 0,6             |
| 6 años   | 3,8 $\pm$ 1,0                                       | -                        | 3,2 $\pm$ 0,7             |
| 7 años   | 3,7 $\pm$ 1,0                                       | -                        | 3,0 $\pm$ 0,5             |

En todos los estudios los tiroides eutópicos recibieron dosis significativamente más bajas que los otros dos grupos durante el seguimiento. En cuanto a las ectopias y las agenesias, en la mayoría de los grupos etarios no se encontraron diferencias significativas.

Como puede observarse, no se aprecian diferencias significativas entre los tres estudios, excluyendo la dosis inicial. Los pacientes del grupo de Delvecchio recibieron una dosis de LT4 más baja que nuestros pacientes tanto al inicio del tratamiento como prácticamente durante todo el seguimiento en los tres grupos de pacientes, especialmente en el caso de las agenesias, pero la diferencia máxima fue de 0,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a los 2 y los 3 años. Sin embargo, los pacientes del grupo de Hanukoglu, aunque el inicio del tratamiento se hizo a dosis más bajas que en el nuestro, las dosis de LT4 recibidas fueron superiores a las de nuestros pacientes ya desde las 2 – 4 semanas en los tiroides eutópicos y a partir de los 6 meses en los tiroides ectópicos y las agenesias, para igualarse a los 36 y 48 meses. Este hecho puede justificar las diferencias observadas en las concentraciones de TSH entre su estudio y el nuestro. Nuestros pacientes recibieron dosis más altas de LT4 al diagnóstico y los valores de TSH se normalizaron de forma rápida e incluso una parte importante de los pacientes alcanzaron valores por debajo del rango de referencia para su edad. Sin embargo, los pacientes de Hanukoglu, partieron de dosis más bajas y los valores de TSH tardaron en normalizarse en las agenesias hasta pasados los 6 meses, incluso a pesar del aumento absoluto de la dosis (a los 3 meses aumentaron la dosis de LT4 al 52% de los pacientes y de nuevo al 48% a los 6 meses). La comparación de nuestro estudio y el de Hanukoglu reflejan dos estrategias diferentes: por un lado el inicio del tratamiento a dosis elevadas, con el fin de evitar el infratratamiento, a expensas del riesgo de hipertiroxinemia y TSH suprimida, que precisa una disminución de la dosis absoluta de LT4 durante los primeros meses, frente al empleo de dosis más bajas inicialmente, que implican un retraso en la normalización de la TSH en muchos

pacientes y el riesgo de infratratamiento, seguido de aumentos frecuentes de la dosis. Sería necesario realizar un estudio aleatorizado que permitiera evaluar ambas estrategias a largo plazo y su efecto sobre el pronóstico neurocognitivo.

### **5.3.4. Ajustes de dosis**

El tratamiento sustitutivo del HC conlleva la dificultad de mantener los valores de TSH y T4L dentro de los objetivos, evitando exponer a los pacientes a situaciones de sobre o infratratamiento y corrigiendo estas situaciones lo más rápido posible cuando se producen. En nuestro trabajo todos los pacientes con agenesia tiroidea, tiroides ectópico o tiroides eutópico permanente precisaron al menos una modificación de la dosis a lo largo del seguimiento. En la mayoría de las ocasiones se trató de un aumento de la dosis de LT4.

#### **5.3.4.a. Aumento de dosis de LT4**

Los aumentos de la dosis absoluta de LT4 en nuestro estudio se realizaron en la mayoría de casos ante valores discretamente elevados de TSH con T4L normal. La corrección de estos episodios fue rápida, logrando en el control analítico realizado a las 4 semanas la normalización de los valores de TSH.

En los estudios en los que se inició el tratamiento con dosis de LT4 más bajas, los episodios de ajuste de dosis fueron todos aumentos de dosis y, en general, fueron más frecuentes en los primeros meses de vida<sup>316,329</sup>. Aunque en estos estudios no se especifica el número de pacientes con valores de T4 por debajo de objetivos o TSH elevados, el hecho de que presenten un porcentaje de aumento de dosis más elevado nos lleva a pensar que el porcentaje de pacientes por debajo de objetivos también fue mayor durante estos primeros meses de vida. Debemos destacar que en nuestra serie de pacientes, durante todo el seguimiento, únicamente una determinación (0,02% del total) presentó valores de T4L por debajo del rango normal y sólo un 5,4% presentó valores de T4L valores por debajo de objetivos, aunque dentro del rango normal para su edad. El mayor porcentaje de determinaciones con T4L en la mitad inferior del rango normal o TSH elevada ocurrió entre los 9 y los 21 meses, en los que osciló entre el 14,0 y el 17,9%, mientras que durante los primeros 5 meses de vida no superaron el 5% de las determinaciones. En el estudio de Hanukoglu, en el grupo de las agenesias precisaron aumento de dosis el 52 y el 48% de los pacientes a los 3 y a los 6 meses, lo que contrasta con el porcentaje máximo de aumento de dosis de nuestros pacientes, que fue sólo del 20% a los 11 - 12 meses y con el menor porcentaje en los primeros meses de vida. En nuestro estudio, los episodios de aumento de dosis fueron más frecuentes entre los 11 y los 18 meses. En el estudio de Delvecchio se realizó aumento en el

40,5% de las determinaciones, especialmente en los primeros meses de vida y posteriormente disminuyeron, aunque se mantuvieron por encima del 30% en todos los grupos etarios.

Aunque son poco frecuentes, los episodios de infratratamiento se dieron en todos los rangos etarios y, aunque se corrigieron de forma rápida con los ajustes de dosis, pone de manifiesto la necesidad de realizar controles frecuentes para detectarlos y evitar la hipotiroxinemia así como para acortar su duración.

#### **5.3.4.b. Disminución de dosis de LT4**

En nuestro estudio se disminuyó la dosis absoluta en un 3% del total de las revisiones, la mayoría en los primeros 6 meses de vida, en relación a los episodios en los que la TSH estuvo suprimida y T4L elevada. El control analítico realizado a las 4 semanas del descenso de la dosis mostró una normalización de los valores de T4L y un aumento de los valores de TSH, que dejó de estar suprimida.

Los episodios en los que la TSH estuvo suprimida y la T4L elevada fueron más frecuentes en los primeros meses de tratamiento (valor máximo 21,4% a los 2 meses) y posteriormente descendieron hasta situarse en valores por debajo del 3% desde los 9 meses, con un aumento discreto a los 3 años. Los casos en los que la T4L estuvo por encima de objetivos pero la TSH fue normal fueron especialmente frecuentes el primer mes. Como ya se ha revisado, la relevancia clínica de estos episodios no está clara. Posteriormente descendieron hasta situarse en torno al 5% a partir del quinto mes, con un nuevo aumento a partir de los 3 años de edad, que atribuimos al ajuste a un rango más estrecho de los objetivos de T4L a partir de esta edad. En el estudio de Mathai, en el que también se inició el tratamiento a dosis altas, ocurrió algo similar: un 49% de los pacientes precisaron al menos un cambio de dosis durante las primeras semanas de tratamiento y de ellos, en el 82% fue una disminución de dosis<sup>276</sup>. Sin embargo, en el estudio de Hanukoglu la disminución de dosis ocurrió en tan pocas ocasiones que las despreciaron y en el estudio de Delvecchio, únicamente supusieron un 4,8% de las determinaciones (frente al 40,5% que precisaron aumento) y no realizaron un análisis detallado<sup>316,329</sup>.

De lo expuesto, podemos concluir que independientemente de que se parta de una dosis inicial alta o no, los ajustes de dosis realizados en función de los controles analíticos, hacen que durante el primer año la dosis de LT4 descienda de forma rápida para aproximarse en todos los estudios antes de finalizar el primer año. En las series en las que se parte de dosis mayores de 10 µg/kg/día, los pacientes presentan más episodios de sobretatamiento que de infratratamiento y los ajustes de dosis se realizan fundamentalmente con disminución de la cantidad absoluta de

LT4 durante los primeros meses de vida. Con esta estrategia se logra evitar el infratratamiento, a expensas de que algunos pacientes presenten hipertiroidismo y los valores de TSH por debajo del rango normal para su edad. No obstante, los controles analíticos frecuentes y la disminución de la dosis de LT4 permiten corregir de forma rápida estos episodios<sup>276,299</sup>.

#### **5.3.4.c. Efectos del infra y el sobretatamiento durante los primeros años de tratamiento de los pacientes con HC**

Clásicamente se ha descrito el papel perjudicial del infratratamiento mantenido durante la infancia en los pacientes con HC. Sin embargo, el efecto deletéreo de los episodios de infratratamiento leves así como el sobretatamiento está menos claro ni tampoco está establecido cuál de las dos situaciones resulta más perjudicial. Ya con los primeros pacientes incluidos en los programas de cribado se demostró que la mejoría de la función tiroidea (en relación a episodios de infratratamiento por mala adhesión terapéutica) mejora las puntuaciones obtenidas en los test psicométricos. Más tarde, el grupo de Leger relacionó la presencia de cuatro o más episodios de elevación de la TSH por encima de 15  $\mu\text{U/ml}$  después de los 6 meses de vida con un retraso escolar<sup>295</sup>. Sin embargo, otros autores no han encontrado que los episodios de infratratamiento leve alteren el desarrollo neurocognitivo<sup>275</sup>.

En cuanto a los episodios de sobretatamiento ocurre algo similar. Algunos autores han relacionado la frecuencia de los episodios de sobretatamiento con determinados déficits neurológicos persistentes, especialmente problemas de memoria, atención y comportamiento e incluso un peor desarrollo neurocognitivo<sup>273-275</sup>, no obstante estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores<sup>298</sup>. El grupo de Bongers-Schokking publicó un estudio en el que evaluaron los efectos de los episodios de sobretatamiento e infratratamiento durante los 2 primeros años de vida en el desarrollo cognitivo de 61 pacientes con HC a los 11 años (previamente habían sido valorados a los 1,8 y a los 6 años)<sup>275,277</sup>. La principal conclusión del estudio fue que los episodios de sobretatamiento durante los 2 primeros años de vida se asociaban a un peor desarrollo neurocognitivo a los 11 años, ya que los pacientes con episodios de sobretatamiento presentaban un CI más bajo que los que no tenían antecedentes de sobretatamiento. Al valorar los episodios de infratratamiento no encontraron diferencias entre los pacientes que tuvieron episodios de infratratamiento y los que no, y en base a ello afirman que el infratratamiento leve no tiene consecuencias deletéreas en el desarrollo cognitivo. Sin embargo, llama la atención que el CI de los pacientes que no tienen infratratamiento es inferior al de los pacientes que no tienen sobretatamiento, lo que puede afectar a la significación estadística de las

comparaciones. Por otro lado, estos pacientes aún no han llegado a la edad adulta y el número de pacientes es limitado.

En contraposición, nos encontramos los resultados del grupo de Krude, que analizó los episodios de sobretratamiento (definidos en función del SSCs TSH) en una cohorte de pacientes entre 10 y 31 años<sup>298</sup>. A pesar de que las dosis iniciales de LT4 altas se asociaron con la presencia de episodios de sobretratamiento, no encontraron correlación entre el CI y el sobretratamiento durante los 2 primeros años de vida. En este caso, el resultado tampoco es definitivo, ya que no todos los pacientes han alcanzado la edad adulta y el sobretratamiento únicamente se valora en función de los niveles de TSH, y no de T4L, a la que últimamente algunos autores están dando más relevancia debido a su menor variabilidad<sup>277</sup>.

De forma similar, el grupo de Albert *et al*, siguiendo la misma estrategia que nosotros, basada en la elección de la dosis en función de la etiología (10 – 15 µg/kg/día) y el inicio precoz del tratamiento, encontraron que los episodios de sobretratamiento fueron frecuentes (9% en los 2 primeros años de vida y 11% después), de nuevo valorando únicamente la concentración de TSH sin tener en cuenta la de T4L<sup>299</sup>. Pese a ello, no encontraron diferencias significativas en el desarrollo neurocognitivo entre los pacientes con HC y los controles, con lo que de nuevo se plantea el posible efecto perjudicial del sobretratamiento transitorio sobre el pronóstico neurocognitivo. Este grupo sugiere que, aunque los pacientes presenten episodios de sobretratamiento, es posible evitar los periodos prolongados en hipertiroidismo, gracias a las elevada frecuencia de controles analíticos realizados a sus pacientes, y que esto haya prevenido el deterioro observado en el desarrollo neurocognitivo encontrado en estudios previos con dosis altas, en los que la frecuencia de controles analíticos era menor<sup>272</sup>.

Por tanto, podemos decir que los efectos del sobretratamiento sobre el desarrollo neurocognitivo a largo plazo no están bien establecidos. Aunque el exceso de hormonas tiroideas de forma mantenida tiene efectos deletéreos sobre el cerebro en desarrollo, las consecuencias de los episodios de sobretratamiento leves y limitados en el tiempo no parecen tan perjudiciales. Los estudios existentes no son totalmente comparables debido a que los criterios utilizados para la definición de sobretratamiento varían en función de los estudios (en unos se valora únicamente la TSH o la T4L y en otros ambas) y en la mayoría de los casos la evaluación se ha realizado cuando aún no se ha llegado a la edad adulta. En todo caso, parece fundamental identificar de forma precoz tanto los episodios de infratratamiento como de sobretratamiento y modificar la dosis de LT4 para corregirlos. Para ello son necesarios los controles analíticos frecuentes, especialmente los primeros meses de vida, probablemente con mayor frecuencia que la

recomendada en las últimas guías, especialmente el primer año de vida<sup>332</sup>. Aunque algunos autores hayan sugerido que el empleo de dosis altas más altas pueda reducir la necesidad de monitorización de la función tiroidea durante los primeros seis meses<sup>332</sup>, la mayor incidencia de episodios de sobretratamiento asociada a las dosis altas de LT4 sigue haciendo fundamental el control mensual durante esta etapa. La baja frecuencia de controles analíticos puede haber sido la causa de que la cohorte de pacientes estudiada por el grupo de Dimitropoulos, en los que el tratamiento sustitutivo se inicio de forma precoz (9 días) y a dosis altas (14,7 µg/kg/día), los pacientes con HC obtuvieran un CI menor que los controles (101,7 frente 111,4 puntos)<sup>272</sup>. La mediana de controles analíticos que realizaron por paciente entre los 2 meses y el año de edad fue de tres, por lo que los pacientes pueden haber estado expuestos a episodios de sobre o infratratamiento de mayor duración que en otros estudios en los que los controles son mucho más frecuentes (en nuestro estudio se realizaron más de 8 controles por paciente durante el primer año).

En resumen, podemos decir que la dosis necesaria de LT4 desciende de forma rápida durante el primer año, para ir aproximando sus valores en todas las series independientemente de la dosis inicial. Los pacientes con agenesia tiroidea precisan dosis más elevadas de LT4 que los pacientes con dishormonogénesis, mientras que la dosis precisada por los tiroides ectópicos es similar a la de las agenesias. Una limitación potencial del inicio del tratamiento con LT4 a dosis altas es el riesgo aumentado de sobretratamiento (T4L elevada y TSH suprimida) no sólo en las primeras semanas de vida, si no más allá del período neonatal y su efecto en el desarrollo cognitivo del pacientes. Sin embargo, el análisis de nuestra serie de pacientes y la comparativa con otros estudios, pone de manifiesto que las diferencias existentes en la dosis inicial desaparecen durante los primeros meses de vida en relación a los ajustes de dosis que son necesarios hacer para que los pacientes mantengan los valores de TSH y T4L en el rango objetivo. Como hemos visto, los grupos que inician el tratamiento a dosis menores de 10 µg/kg/día precisan aumentos frecuentes de dosis, mientras que en los casos que han recibido dosis altas lo que precisan es disminución de la dosis, lo que junto con el aumento rápido de peso, hace que la hipertiroxinemia se limite fundamentalmente a las primeras semanas de tratamiento. Posteriormente los episodios de sobretratamiento son infrecuentes, en contraste con la mayor frecuencia de los episodios en lo que la T4L se encuentra por debajo de objetivos o la TSH elevada y precisan aumento de la dosis de LT4. Por ello, aunque la frecuencia óptima para los controles analíticos de los pacientes con HC durante el seguimiento no está establecida, los controles clínicos y analíticos deben ser frecuentes, aunque encarezcan el programa de cribado,

para ajustar el tratamiento, evitar los periodos de hipertiroidismo prolongados en los primeros meses de vida así como para prevenir la aparición de episodios de infradosificación posteriormente. Las consecuencias a largo plazo de los episodios de sobredosificación así como de infratratamiento leve están aún por determinar, por lo que serían necesarios realizar estudios multicéntricos y aleatorizados al respecto.

#### **5.3.4.d. Propuesta de un modelo matemático para el cálculo de la dosis de LT4**

El estudio realizado, además de describir la dosis de LT4 recibida por nuestros pacientes y analizar los resultados analíticos obtenidos en más de 6000 muestras de pacientes con HC, aporta una propuesta novedosa: la presentación de un modelo matemático que nos permite obtener una posología recomendada de LT4, en función de la edad del paciente y la morfología tiroidea, para un objetivo de T4L establecido (en nuestro caso lo hemos fijado como el punto medio del rango objetivo para cada edad). A diferencia del resto de estudios, en los que se ofrece es una descripción de la dosis media del total de los pacientes (incluidos los que precisan ajuste de dosis), este modelo integra la dosis de LT4 recibida por cada paciente con el resultado obtenido de T4L con esa dosis concreta.

Disponer de una guía de la dosis requerida de LT4 en función de la edad y la morfología tiroidea aporta una nueva mejoría en el manejo de los pacientes con HC. Aunque no evita la realización de controles analíticos frecuentes y que la dosis deba de ser individualizada en cada paciente en función de dichos controles, establecer las necesidades de LT4 durante el tratamiento de los pacientes con HC resulta de utilidad, especialmente en los casos en los que la dosis recibida difiera de la recomendada. Por ejemplo, en los casos en los que la dosis de LT4 precisada esté muy por encima de la recomendación, deberemos plantearnos una mala adhesión terapéutica o la existencia de patología o situaciones concomitantes que puedan alterar la absorción de la LT4 y cuya identificación precoz puede no solo facilitar el manejo y el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HC sino modificar el curso de la propia enfermedad en sí, como en el caso de un cuadro malabsortivo por una enfermedad celíaca o un reflujo gastroesofágico en los lactantes. En los pacientes en los que la dosis precisada de LT4 sea menor de la dosis recomendada deberemos replantearnos el diagnóstico y realizar una reevaluación del caso. Por otro lado, en situaciones en los que la función tiroidea no pueda monitorizarse con la frecuencia necesaria, como puede ocurrir en algunos países con menos recursos y poblaciones muy dispersas, la dosis de LT4 podría ajustarse de forma periódica en función del peso y la edad según la propuesta realizada.

## 5.4. Limitaciones y fortalezas del estudio

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo, con las desventajas y sesgos inherentes a este tipo de estudios, principalmente referidos al registro de datos y la existencia de posibles factores de confusión no controlables. Los valores de TSH y T4L plasmáticas así como el resultado de las pruebas de imagen fue recogido directamente del programa informático al que se vuelcan los resultados. Sin embargo, el resto de información fue recogida directamente de la historia clínica en papel, lo que conlleva mayor riesgo de sesgos en función de la recogida y la calidad de la información proporcionada por las familias. Otra limitación importante es que no se realizó una correlación entre la presencia de determinaciones analíticas fuera de objetivos, con los datos psicométricos y el desarrollo neurocognitivo de los pacientes, especialmente en las áreas de la memoria, la atención, habilidades visuoespaciales o el comportamiento. Este aspecto queda pendiente de analizar en un segundo estudio cuando los pacientes completen su desarrollo neurocognitivo. Una tercera limitación es la edad de los pacientes incluidos, ya que no todos habían cumplido los 7 años de edad y por tanto no se realizó el seguimiento completo en el 100% de los pacientes. En algún caso no se llegó a determinar el carácter permanente o transitorio de los casos de tiroides eutópico debido a que al ser menores de 3 años no tenían hecha la reevaluación. Sin embargo, estos pacientes se incluyeron en el estudio ya todos completaron al menos 12 meses de tratamiento y este periodo es en el que son necesarios más ajustes de dosis y es de mayor importancia para el desarrollo cerebral.

En contraposición a las limitaciones, la principal fortaleza del estudio es el número de pacientes incluido, muy superior a la mayoría de otros estudios publicados, y que a su vez son todos diagnosticados y controlados en la misma unidad clínica, aplicando el mismo protocolo de diagnóstico y seguimiento y con una disponibilidad inmediata para realizar las pruebas diagnósticas (incluyendo gammagrafía tiroidea) y disponer de sus resultados. Este hecho es especialmente relevante en el caso de las determinaciones de TSH y T4L, cuyo número es superior a 6000 y fueron todas realizadas en el mismo laboratorio, en contraste con algunos estudios en los que las determinaciones fueron menos y se realizaron en diferentes laboratorios.

# **6. CONCLUSIONES**



---

## 6. CONCLUSIONES

---

El trabajo realizado cumple con los objetivos planteados. A continuación, se enumeran las principales conclusiones obtenidas en esta Tesis Doctoral:

- 1- Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentaron características al nacimiento (edad gestacional, peso y longitud) así como el peso y la talla durante los primeros siete años de vida similares a los de la población española de referencia.
- 2- Las características clínicas y los valores analíticos determinados al diagnóstico (TSH y T4L) no permiten diagnosticar la etiología del hipotiroidismo.
- 3- En todos los pacientes se realizó una prueba de imagen, en la mayoría una gammagrafía tiroidea con Tc<sup>99</sup> el mismo día del diagnóstico, antes del inicio del tratamiento. Esta prueba permitió diagnosticar tiroides ectópicos, ausencia de captación del isótopo compatible con agenesia (comprobado con ecografía tiroidea) o tiroides eutópico.
- 4- La edad de diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el Programa de Detección Precoz coincide con la primera evaluación de la Unidad de Seguimiento y la edad de comienzo del tratamiento hormonal sustitutivo en todos los pacientes, con una mediana de 10 días de edad cronológica.
- 5- El inicio del tratamiento se realizó con las dosis de levotiroxina recomendadas, pero ajustadas al diagnóstico morfológico tiroideo. Los pacientes con tiroides eutópico recibieron las dosis menores, los pacientes con tiroides ectópicos una dosis intermedia y los pacientes con agenesia tiroidea una dosis más elevada.
- 6- La mayor parte de los pacientes normalizaron la función tiroidea ya desde el primer control analítico programado tras el inicio del tratamiento, aproximadamente una quinta parte presentaron hipertiroxinemia transitoria sin repercusión clínica y una décima parte habían normalizado los valores de T4L pero no los de TSH.

- 7- Durante el seguimiento posterior la mayor parte de las determinaciones mostraron valores de TSH y T4L dentro de objetivos.
- 8- Los controles periódicos programados demostraron la existencia de pacientes con hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo asintomático en todos los grupos etarios. Es por tanto necesario el seguimiento estrecho de los pacientes con HC, con la realización de controles periódicos clínicos y analíticos frecuentes, para detectar las desviaciones en los valores de TSH y T4L respecto de los objetivos y ajustar la dosis de levotiroxina.
- 9- En los casos en los que se precisó cambio de dosis de levotiroxina se controló la eficacia del cambio terapéutico realizando un control de TSH y T4L a las cuatro semanas y en la mayoría de los casos este cambio de dosis fue adecuado.
- 10- La dosis de levotiroxina necesaria para normalizar la función tiroidea disminuyó de forma muy rápida durante los primeros seis meses de vida en los tres grupos. Posteriormente continuó disminuyendo de forma más paulatina. Durante todo el seguimiento, la dosis de levotiroxina recibida por los tiroides eutópicos fue inferior a la recibida por los tiroides ectópicos y las agenesias.
- 11- Los datos analizados evolutivos de TSH y T4L de este trabajo han permitido desarrollar un modelo matemático de la cinética de la T4L. A partir de este modelo se ha obtenido una ecuación que permite calcular explícitamente la dosis óptima de LT4 por kg de peso, en función de la edad y la morfología tiroidea.

# **7. BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Salvatore DT, Schlumberger M, Hay I, Larsen P. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. En: Melmed PK, Larsen P, Kronenberg H, editores. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 327-61.
2. Bianco AC, Larsen PR. Cellular and structural biology of the deiodinases. *Thyroid*. 2005;15(8):777-86.
3. Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;213(1):1-11.
4. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3975-87.
5. Bernal Carrasco J. Las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro. *Monografías Real Acad Nac Farm*. 2010; XXIX:139-69.
6. Morreale de Escobar G, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia maternofetal. En: Pombo M, Audi L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al., editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 97-113.
7. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1154(1):65-82.
8. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid*. 2000;10(4):321-30.
9. Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1746-51.
10. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. Na(+)-I- symport activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non-I(-)-transporting cultured thyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9):3789-93.
11. Ferreira AC, Lima LP, Araujo RL, Muller G, Rocha RP, Rosenthal D, et al. Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotrophin and iodine. *J Endocrinol*. 2005;184(1):69-76.
12. Serrano-Nascimento C, Calil-Silveira J, Nunes MT. Posttranscriptional regulation of sodium-iodide symporter mRNA expression in the rat thyroid gland by acute iodide administration. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(4):C893-9.
13. Van Sande J, Massart C, Beauwens R, Schoutens A, Costagliola S, Dumont JE, et al. Anion selectivity by the sodium iodide symporter. *Endocrinology*. 2003;144(1):247-52.
14. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet*. 1999;21(4):440-3.
15. Lacroix L, Pourcher T, Magnon C, Bellon N, Talbot M, Intaraphairot T, et al. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1423-8.
16. Taurog A. Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. *Recent Prog Horm Res*. 1970;26:189-247.
17. Dupuy C, Ohayon R, Valent A, Noel-Hudson MS, Deme D, Virion A. Purification of a novel flavoprotein involved in the thyroid NADPH oxidase. Cloning of the porcine and human cdnas. *J Biol Chem*. 1999;274(52):37265-9.

18. De Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J Biol Chem.* 2000;275(30):23227-33.
19. Grasberger H, Refetoff S. Identification of the maturation factor for dual oxidase. Evolution of an eukaryotic operon equivalent. *J Biol Chem.* 2006;281(27):18269-72.
20. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2002;347(2):95-102.
21. Grasberger H. Defects of thyroidal hydrogen peroxide generation in congenital hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):99-106.
22. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):38-43.
23. Berge-Lefranc JL, Cartouzou G, Mattei MG, Passage E, Malezet-Desmoulins C, Lissitzky S. Localization of the thyroglobulin gene by in situ hybridization to human chromosomes. *Hum Genet.* 1985;69(1):28-31.
24. Espinoza CR, Schmitt TL, Loos U. Thyroid transcription factor 1 and Pax8 synergistically activate the promoter of the human thyroglobulin gene. *J Mol Endocrinol.* 2001;27(1):59-67.
25. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Thyroglobulin gene mutations in congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):311-21.
26. Marino M, McCluskey RT. Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279(5):C1295-306.
27. Kawada J, kadota T, Yoshimura Y, Kurata M. Study of the mechanism of thyroid hormone secretion in an in vitro model system: indirect evidence for fusion of lysosomes with thyroglobulin liposomes. *Endocrinology.* 1975;96(5):1196-200.
28. Moreno JC. Identification of novel genes involved in congenital hypothyroidism using serial analysis of gene expression. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:96-102.
29. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):91-8.
30. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol.* 2011;25(1):1-14.
31. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1):38-89.
32. St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology.* 2009;150(3):1097-107.
33. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3117-28.
34. Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res.* 1988;24(5):588-94.
35. Hernandez A, Martinez ME, Fiering S, Galton VA, St Germain D. Type 3 deiodinase is critical for the maturation and function of the thyroid axis. *J Clin Invest.* 2006;116(2):476-84.

36. Dracopoli NC, Rettig WJ, Whitfield GK, Darlington GJ, Spengler BA, Biedler JL, et al. Assignment of the gene for the beta subunit of thyroid-stimulating hormone to the short arm of human chromosome 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(6):1822-6.
37. Laurent E, Mockel J, Van Sande J, Graff I, Dumont JE. Dual activation by thyrotropin of the phospholipase C and cyclic AMP cascades in human thyroid. *Mol Cell Endocrinol*. 1987;52(3):273-8.
38. Nagayama Y, Kaufman KD, Seto P, Rapoport B. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(3):1184-90.
39. Abramowicz MJ, Vassart G, Christophe D. Thyroid peroxidase gene promoter confers TSH responsiveness to heterologous reporter genes in transfection experiments. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;166(3):1257-64.
40. Laugwitz KL, Allgeier A, Offermanns S, Spicher K, Van Sande J, Dumont JE, et al. The human thyrotropin receptor: a heptahelical receptor capable of stimulating members of all four G protein families. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(1):116-20.
41. Abrahamson MJ, Millar RP. Regulation of thyrotrophin secretion. *S Afr Med J*. 1986;70(8):476-8.
42. Koller KJ, Wolff RS, Warden MK, Zoeller RT. Thyroid hormones regulate levels of thyrotropin-releasing-hormone mRNA in the paraventricular nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(20):7329-33.
43. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(3):1091-6.
44. Hall R, Gómez-Pan A. The Hypothalamic Regulatory Hormones and Their Clinical Applications. En: Lautner BAL, editor. *Advances in clinical medicine*. Nueva York: Academic Press, Inc.; 1976. p. 173-212.
45. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid*. 2001;11(5):501-10.
46. Uyttensprot N, Pelgrims N, Carrasco N, Gervy C, Maenhaut C, Dumont JE, et al. Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter mRNAs in dog thyroid. *Mol Cell Endocrinol*. 1997;131(2):195-203.
47. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404-10.
48. Ares S, Quero J, de Escobar GM. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatol*. 2008;32(6):407-12.
49. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Maternal-fetal thyroid hormone relationships and the fetal brain. *Acta Med Austriaca*. 1988;15 Suppl 1:66-70.
50. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol*. 2014;221(3):R87-R103.
51. Van Vliet G. Development of the thyroid gland: lessons from congenitally hypothyroid mice and men. *Clin Genet*. 2003;63(6):445-55.
52. Peter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1099-115.
53. Moreno JC, de Vijlder JJ, Vulmsa T, Ris-Stalpers C. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(7):318-26.
54. Trueba SS, Auge J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights

- into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):455-62.
55. Fagman H, Nilsson M. Morphogenetics of early thyroid development. *J Mol Endocrinol.* 2011;46(1):R33-42.
  56. Castanet M, Marinovic D, Polak M, Leger J. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(4):231-7.
  57. Santisteban P. Development and anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis. En: Utiger RD, Braverman L, editores. *The Thyroid: A fundamental and Clinical Text.* 9 ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2005. p. 8-25.
  58. Shepard TH. Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(7):945-58.
  59. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072-8.
  60. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med.* 1991;324(8):532-6.
  61. Noia G, De Santis M, Tocci A, Maussier ML, D'Errico G, Bianchi A, et al. Early prenatal diagnosis and therapy of fetal hypothyroid goiter. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7(2):138-43.
  62. Castaing H, Fournet JP, Leger FA, Kiesgen F, Piette C, Dupard MC, et al. The thyroid gland of the newborn infant and postnatal iodine overload. *Arch Fr Pediatr.* 1979;36(4):356-68.
  63. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321(1):13-6.
  64. Silva JE, Matthews PS. Production rates and turnover of triiodothyronine in rat-developing cerebral cortex and cerebellum. Responses to hypothyroidism. *J Clin Invest.* 1984;74(3):1035-49.
  65. Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F, Lanni A. Thyroid: biological actions of 'nonclassical' thyroid hormones. *J Endocrinol.* 2014;221(2):R1-12.
  66. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev.* 1993;14(2):184-93.
  67. Abel ED, Kaulbach HC, Campos-Barros A, Ahima RS, Boers ME, Hashimoto K, et al. Novel insight from transgenic mice into thyroid hormone resistance and the regulation of thyrotropin. *J Clin Invest.* 1999;103(2):271-9.
  68. Sakurai A, Takeda K, Ain K, Ceccarelli P, Nakai A, Seino S, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(22):8977-81.
  69. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK, Chin WW, DeGroot LJ, Jameson JL, Nakamura H, et al. Nomenclature of thyroid hormone receptor beta-gene mutations in resistance to thyroid hormone: consensus statement from the first workshop on thyroid hormone resistance, July 10-11, 1993, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(4):990-3.
  70. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2006;86(2):435-64.
  71. Warner A, Mittag J. Thyroid hormone and the central control of homeostasis. *J Mol Endocrinol.* 2012;49(1):R29-35.
  72. Nanto-Salonen K, Muller HL, Hoffman AR, Vu TH, Rosenfeld RG. Mechanisms of thyroid hormone action on the insulin-like growth factor system: all thyroid hormone effects are not growth hormone mediated. *Endocrinology.* 1993;132(2):781-8.

73. Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(3):231-5.
74. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):276-9.
75. Bhat NR, Shanker G, Pieringer RA. Investigations on myelination in vitro: regulation of 2,3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolase by thyroid hormone in cultures of dissociated brain cells from embryonic mice. *J Neurochem.* 1981;37(3):695-701.
76. Berbel P, Guadano-Ferraz A, Martinez M, Quiles JA, Balboa R, Innocenti GM. Organization of auditory callosal connections in hypothyroid adult rats. *Eur J Neurosci.* 1993;5(11):1465-78.
77. Anderson GW, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid.* 2003;13(11):1039-56.
78. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol.* 2004;16(10):809-18.
79. Bernal J. Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm.* 2005;71:95-122.
80. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F. Transfer of thyroxine from the mother to the rat fetus near term: effects on brain 3,5,3'-triiodothyronine deficiency. *Endocrinology.* 1988;122(4):1521-31.
81. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 3:U25-37.
82. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1719-22.
83. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):225-48.
84. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology.* 1985;117(5):1890-900.
85. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest.* 1990;86(3):889-99.
86. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1768-77.
87. Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111(7):1073-82.
88. Auso E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology.* 2004;145(9):4037-47.
89. Jones SA, Thoemke KR, Anderson GW. The role of thyroid hormone in fetal and neonatal brain development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2005;12:10-6.
90. Obregon MJ, Ruiz de Ona C, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology.* 1991;129(5):2663-73.
91. Ceballos A, Belinchon MM, Sanchez-Mendoza E, Grijota-Martinez C, Dumitrescu AM, Refetoff S, et al. Importance of monocarboxylate transporter 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology.* 2009;150(5):2491-6.

92. Morte B, Ceballos A, Diez D, Grijota-Martinez C, Dumitrescu AM, Di Cosmo C, et al. Thyroid hormone-regulated mouse cerebral cortex genes are differentially dependent on the source of the hormone: a study in monocarboxylate transporter-8- and deiodinase-2-deficient mice. *Endocrinology*. 2010;151(5):2381-7.
93. van der Deure WM, Hansen PS, Peeters RP, Kyvik KO, Friesema EC, Hegedus L, et al. Thyroid hormone transport and metabolism by organic anion transporter 1C1 and consequences of genetic variation. *Endocrinology*. 2008;149(10):5307-14.
94. Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology*. 1984;114(2):677-9.
95. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2620-3.
96. Chan S, Kachilele S, McCabe CJ, Tannahill LA, Boelaert K, Gittoes NJ, et al. Early expression of thyroid hormone deiodinases and receptors in human fetal cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res*. 2002;138(2):109-16.
97. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Calvo R, Escobar del Rey F. Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxine. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(2 Suppl):280S-5S.
98. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(3):282-8.
99. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006;117(1):161-7.
100. Babu S, Sinha RA, Mohan V, Rao G, Pal A, Pathak A, et al. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. *Exp Neurol*. 2011;228(1):91-8.
101. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002;141(6):786-92.
102. 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(4):923-30.
103. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which is the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res*. 2004;61(5):228-33.
104. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):133-52.
105. Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF, Eastman CJ, Morris J, Collins J, et al. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in western China. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1262-71.
106. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5314-20.
107. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996;334(13):821-7.
108. van Wassenaer AG, Briet JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JJ, et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. *Pediatrics* 2002;110(3):534-9.

109. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4898-908.
110. 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(11-12):897-902.
111. Van Wassenaer AG, Kok JH, Briet JM, Pijning AM, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications. *Thyroid.* 1999;9(1):85-91.
112. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD005948.
113. Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún J, Ferrández Longas A. Hipotiroidismo congénito. En: Pombo M, Audi L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al., editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 367-85.
114. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:17. Disponible en: <http://www.orphandis.com/content/5/1/17>
115. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
116. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011;96(4):374-9.
117. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(2):104-13.
118. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):765-73.
119. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):421-8.
120. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Jara, A, editor. *Endocrinología.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p.185-9.
121. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2959-67.
122. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2009-14.
123. Yang Y, Li Q, Qu J, Xiang Y, Pan Y, Liao Z, et al. Ectopic intratracheal thyroid. *South Med J.* 2010;103(5):467-70.
124. Korpál-Szczyrska M, Kosiak W, Swieton D. Prevalence of thyroid hemiagenesis in an asymptomatic schoolchildren population. *Thyroid.* 2008;18(6):637-9.
125. Maiorana R, Carta A, Floriddia G, Leonardi D, Buscema M, Sava L, et al. Thyroid hemiagenesis: prevalence in normal children and effect on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1534-6.
126. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2000;343(6):441-2.

127. Al Taji E, Biebermann H, Limanova Z, Hnikova O, Zikmund J, Dame C, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(5):521-9.
128. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet.* 1998;19(1):83-6.
129. Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):64-71.
130. Castanet M, Polak M. Spectrum of Human Foxe1/TTF2 Mutations. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):423-9.
131. Nettore IC, Cacace V, De Fusco C, Colao A, Macchia PE. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(8):654-64
132. Cangul H, Aycaan Z, Olivera-Nappa A, Saglam H, Schoenmakers NA, Boelaert K, et al. Thyroid dyshormonogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(2):275-81.
133. Smanik PA, Ryu KY, Theil KS, Mazzaferrri EL, Jhiang SM. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology.* 1997;138(8):3555-8.
134. Nicola JP, Nazar M, Serrano-Nascimento C, Goulart-Silva F, Sobrero G, Testa G, et al. Iodide Transport Defect: Functional Characterization of a Novel Mutation in the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter 5'-Untranslated Region in a Patient with Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):E1100-7.
135. Spitzweg C, Morris JC. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):56-63.
136. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, de Randamie JS, Wiedijk BM, De Vijlder JJ. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3708-12.
137. Cangul H, Darendeliler F, Saglam Y, Kucukemre B, Kendall M, Boelaert K, et al. A truncating TPO mutation (Y55X) in patients with hypothyroidism and total iodide organification defect. *Endocr Res.* 2014(20):1-5.
138. Cangul H, Dogan M, Saglam Y, Kendall M, Boelaert K, Barrett TG, et al. One Base Deletion (c.2422delT) in the TPO Gene Causes Severe Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(3):169-73.
139. Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IG, Medeiros-Neto G. Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. *Thyroid.* 2003;13(12):1145-51.
140. Niu DM, Lin CY, Hwang B, Jap TS, Liao CJ, Wu JY. Contribution of genetic factors to neonatal transient hypothyroidism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005;90(1):F69-72.
141. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4261-7.
142. Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S, et al. Biallelic inactivation of the dual oxidase maturation factor 2 (DUOXA2) gene as a novel cause of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):605-10.

143. Liu S, Liu L, Niu X, Lu D, Xia H, Yan S. A Novel Missense Mutation (I26M) in DUOXA2 Causing Congenital Goiter Hypothyroidism Impairs NADPH Oxidase Activity but Not Protein Expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1225-9.
144. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet.* 1997;17(4):411-22.
145. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):83-90.
146. Ieiri T, Cochaux P, Targovnik HM, Suzuki M, Shimoda S, Perret J, et al. A 3' splice site mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. *J Clin Invest.* 1991;88(6):1901-5.
147. Cangul H, Boelaert K, Dogan M, Saglam Y, Kendall M, Barrett TG, et al. Novel truncating thyroglobulin gene mutations associated with congenital hypothyroidism. *Endocrine.* 2014;45(2):206-12.
148. Stanbury JB, Kassenaar AA, Meijer JW, Terpstra J. The occurrence of mono- and di-iodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955;15(10):1216-27.
149. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Leger A, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2008;358(17):1811-8.
150. Afink G, Kulik W, Overmars H, de Randamie J, Veenboer T, van Cruchten A, et al. Molecular characterization of iodotyrosine dehalogenase deficiency in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4894-901.
151. Persani L, Calebiro D, Cordella D, Weber G, Gelmini G, Libri D, et al. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322(1-2):72-82.
152. Xie J, Pannain S, Pohlenz J, Weiss RE, Moltz K, Morlot M, et al. Resistance to thyrotropin (TSH) in three families is not associated with mutations in the TSH receptor or TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(12):3933-40.
153. Cangul H, Saglam H, Saglam Y, Eren E, Dogan D, Kendall M, et al. An essential splice site mutation (c.317+1G>A) in the TSHR gene leads to severe thyroid dysgenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(9-10):1021-5.
154. Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005;42(5):379-89.
155. Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, Eugster EA. Newborn screening results in children with central hypothyroidism. *J Pediatr.* 2010;156(6):990-3.
156. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3068-78.
157. Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Endo Y, Miyai K, Matsubara K. Thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency caused by a single base substitution in the CAGYC region of the beta-subunit. *Embo J.* 1989;8(8):2291-6.
158. Borck G, Topaloglu AK, Korsch E, Martine U, Wildhardt G, Onenli-Mungan N, et al. Four new cases of congenital secondary hypothyroidism due to a splice site mutation in the thyrotropin-beta gene: phenotypic variability and founder effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4136-41.
159. Ramos HE, Labedan I, Carre A, Castanet M, Guemas I, Tron E, et al. New cases of isolated congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta gene mutations: a pitfall to neonatal screening. *Thyroid.* 2010;20(6):639-45.
160. Baquedano MS, Ciaccio M, Dujovne N, Herzovich V, Longueira Y, Warman DM, et al. Two novel mutations of the TSH-beta subunit gene underlying congenital central

- hypothyroidism undetectable in neonatal TSH screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E98-103.
161. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1561-5.
162. Bonomi M, Busnelli M, Beck-Peccoz P, Costanzo D, Antonica F, Dolci C, et al. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med.* 2009;360(7):731-4.
163. Gharib H, Abboud CF. Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism. Report of four cases. *Am J Med.* 1987;83(1):171-4.
164. Kelberman D, Dattani MT. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:138-44.
165. Turton JP, Mehta A, Raza J, Woods KS, Tiulpakov A, Cassar J, et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):10-8.
166. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet.* 2012;44(12):1375-81.
167. Tajima T, Nakamura A, Ishizu K. A novel mutation of IGSF1 in a Japanese patient of congenital central hypothyroidism without macroorchidism. *Endocr J.* 2013;60(2):245-9.
168. Nakamura A, Bak B, Silander TL, Lam J, Hotsubo T, Yorifuji T, et al. Three Novel IGSF1 Mutations in Four Japanese Patients With X-Linked Congenital Central Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1682-91.
169. Joustra S SN, Oostdijk W, Biermasz NR, Bonomi M, Radetti G et al. The IGSF1 deficiency syndrome: clinical and biochemical characteristics of male and female patients. *Horm Res Paediatr.* 2013; 98(12):4942-52
170. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(2):279-94.
171. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3094-102.
172. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, Pohlenz J, Carvalho GA, Macchia PE, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3609-17.
173. Boccone L, Mariotti S, Dessi V, Pruna D, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):392-5.
174. Copeland PR, Fletcher JE, Carlson BA, Hatfield DL, Driscoll DM. A novel RNA binding protein, SBP2, is required for the translation of mammalian selenoprotein mRNAs. *Embo J.* 2000;19(2):306-14.
175. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005;37(11):1247-52.
176. Azevedo MF, Barra GB, Naves LA, Ribeiro Velasco LF, Godoy Garcia Castro P, de Castro LC, et al. Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):4066-71.

177. Di Cosmo C, McLellan N, Liao XH, Khanna KK, Weiss RE, Papp L, et al. Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) gene mutation (R128X). *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4003-9.
178. Schomburg L, Dumitrescu AM, Liao XH, Bin-Abbas B, Hoeflich J, Kohrle J, et al. Selenium supplementation fails to correct the selenoprotein synthesis defect in subjects with SBP2 gene mutations. *Thyroid.* 2009;19(3):277-81.
179. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S54-63.
180. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(4):e179-82.
181. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):444-8.
182. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1395-402.
183. Ares S, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994;71(3):F184-91.
184. Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JF, Jr. Neonatal thyroid function after propylthiouracil therapy for maternal Graves' disease. *N Engl J Med.* 1981;304(9):525-8.
185. Brown RS, Bellisario RL, Mitchell E, Keating P, Botero D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(4):1005-8.
186. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1147-51.
187. La Gamma EF, Paneth N. Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):172-80.
188. Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, Okutani T, Shima Y, Yoshiyama M, et al. Central hypothyroidism in infants who were born to mothers with thyrotoxicosis before 32 weeks' gestation: 3 cases. *Pediatrics.* 2005;115(5):e623-5.
189. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder JJ, Wiedijk BM, Vulsma T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5851-7.
190. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Rijn RR, Smets AM, Smit BJ, de Vijlder JJ, et al. Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):2984-91.
191. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med.* 2000;343(3):185-9.
192. Cho YH, Taplin C, Mansour A, Howman-Giles R, Hardwick R, Lord D, et al. Case report: consumptive hypothyroidism consequent to multiple infantile hepatic haemangiomas. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(2):213-5.
193. Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, Weaver CM, Harper PS. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *J Med Genet.* 1989;26(1):49-51.

194. Pabst HF, Groth O, McCoy EE. Hypohidrotic ectodermal dysplasia with hypothyroidism. *J Pediatr.* 1981;98(2):223-7.
195. Pike MG, Baraitser M, Dinwiddie R, Atherton DJ. A distinctive type of hypohidrotic ectodermal dysplasia featuring hypothyroidism. *J Pediatr.* 1986;108(1):109-11.
196. Young ID, Simpson K. Unknown syndrome: abnormal facies, congenital heart defects, hypothyroidism, and severe retardation. *J Med Genet.* 1987;24(11):715-6.
197. Masuno M, Imaizumi K, Okada T, Adachi M, Nishimura G, Ishii T, et al. Young-Simpson syndrome: further delineation of a distinct syndrome with congenital hypothyroidism, congenital heart defects, facial dysmorphism, and mental retardation. *Am J Med Genet.* 1999;84(1):8-11.
198. Carre A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2266-76.
199. Tan TY, Amor DJ. Obesity, hypothyroidism, craniosynostosis, cardiac hypertrophy, colitis, and developmental delay: a novel syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143(2):114-8.
200. Lichti-Kaiser K, ZeRuth G, Jetten AM. Transcription Factor Gli-Similar 3 (Glis3): Implications for the Development of Congenital Hypothyroidism. *J Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;2(2):1024.
201. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1981-5.
202. Magne F, Serpa R, Van Vliet G, Samuels ME, Deladoey J. Somatic Mutations Are Not Observed by Exome Sequencing of Lymphocyte DNA from Monozygotic Twins Discordant for Congenital Hypothyroidism due to Thyroid Dysgenesis. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(2):79-85.
203. Leger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):575-80.
204. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):557-62.
205. El Kholly M, Fahmi ME, Nassar AE, Selim S, Elsedfy HH. Prevalence of minor musculoskeletal anomalies in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68(6):272-5.
206. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2009;154(2):263-6.
207. Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in PAX8 associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3962-7.
208. Meeus L, Gilbert B, Rydlewski C, Parma J, Roussie AL, Abramowicz M, et al. Characterization of a novel loss of function mutation of PAX8 in a familial case of congenital hypothyroidism with in-place, normal-sized thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4285-91.
209. Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr.* 2000;137(2):272-6.

210. Kleinlein B, Griese M, Liebisch G, Krude H, Lohse P, Aslanidis C, et al. Fatal neonatal respiratory failure in an infant with congenital hypothyroidism due to haploinsufficiency of the NKX2-1 gene: alteration of pulmonary surfactant homeostasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(6):F453-6
211. Salerno T, Peca D, Menchini L, Schiavino A, Petreschi F, Occasi F, et al. Respiratory insufficiency in a newborn with congenital hypothyroidism due to a new mutation of TTF-1/NKX2.1 gene. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(3):E42-4.
212. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1428-33.
213. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand.* 1978;67(1):1-3.
214. Jacobsen BB, Brandt NJ. Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child.* 1981;56(2):134-6.
215. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6453):1171-5.
216. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The Increased Incidence of Congenital Hypothyroidism: Fact or Fancy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(6):806-10.
217. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulmsa T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics.* 2005;116(1):168-73.
218. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MD. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Arch Dis Child.* 2006;91(8):680-5.
219. Asociación Española de Cribado Neonatal XIX Reunión de los Centros de Cribado Neonatal, Barcelona, 3 de septiembre de 2013. Programas de Cribado neonatal en España [página en Internet]. Madrid. [Actualizado 2013, consultado Ene 2014]. Disponible en: <http://aecne.es/pdf/datos2012.pdf>.
220. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B, Jr., Verkerk PH, Vulmsa T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3350-9.
221. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* 2007;91(3):268-77.
222. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S37-47.
223. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF, Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S31-6.
224. Hertzberg V, Mei J, Therrell BL. Effect of laboratory practices on the incidence rate of congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S48-53.
225. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *Eur Thyroid J.* 2013;2(3):180-6.
226. Shapira SK, Lloyd-Puryear MA, Boyle C. Future research directions to identify causes of the increasing incidence rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 2:S64-8.

227. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoey J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid*. 2011;21(1):13-8.
228. Letarte J, Guyda H, Dussault JH. Clinical, biochemical, and radiological features of neonatal hypothyroid infants. En: Burrow GN, Dussault JH, editores. *Neonatal thyroid screening*. New York: Raven Press; 1980. p. 225-35.
229. Fort P. Thyroid disorders in infancy. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker; 1990. p. 437-54.
230. Kocova M, Netkov S, Sukarova-Angelovska E. Pituitary pseudotumor with unusual presentation reversed shortly after the introduction of thyroxine replacement therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(9):1665-9.
231. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M. Hipotiroidismo congénito. En: Tresguerres J, Benitez de Lugo E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B, editores. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Madrid: Síntesis; 2000. p. 1199-219.
232. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med*. 1998;20(3):331-43.
233. Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics*. 1963;32:338-43.
234. Chopra IJ. A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972;34(6):938-47.
235. Dussault JH, Laberge C. [Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?]. *Union Med Can*. 1973;102(10):2062-4.
236. 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(5):670-4.
237. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4332-4.
238. Illig R, Rodríguez de Vera Roda C. [Radioimmunologic determination of TSH in dried blood stains: a possible screening method for the diagnosis of hypothyroidism in newborn infants]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1976;106(48):1676-81.
239. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsborne D, O'Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(11):575-9.
240. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid*. 2000;10(8):693-5.
241. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
242. Raymond J, LaFranchi SH. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(1):1-7.
243. Gruters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:107-11.
244. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ, 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(9):3370-6.
245. 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(5):829-38.

246. Van Vliet G, Deladoey J. Diagnosis, treatment and outcome of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev.* 2014;26:50-9.
247. Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, de Ridder MA, Visser TJ, Hokken-Koelega AC. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3170-8.
248. 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(6952):440-5.
249. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (<sup>123</sup>I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2004;114(6):e683-8.
250. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res.* 2008;70(1):1-13.
251. Perry RJ, Maroo S, MacLennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):972-6.
252. De Vijlder J, Vulsma T. Hereditary metabolic disorders causing hypothyroidism. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*, ed 8. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2000. P. 733-42.
253. 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):214-6.
254. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1606-11.
255. Cho MS, Cho GS, Park SH, Jung MH, Suh BK, Koh DG. Earlier re-evaluation may be possible in pediatric patients with eutopic congenital hypothyroidism requiring lower L-thyroxine doses. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(3):141-5.
256. Fugazzola L, Persani L, Mannavola D, Reschini E, Vannucchi G, Weber G, et al. Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(2):230-6.
257. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(9):1498-503.
258. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):1055-60.
259. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr.* 1991;118(6):850-7.
260. 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(6):768-74.
261. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014;35(3):433-512.

262. 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(6):1264-9, 9 e1-2.
263. Peroni E, Vigone MC, Mora S, Bassi LA, Pozzi C, Passoni A, et al. Congenital Hypothyroidism Treatment in Infants: A Comparative Study between Liquid and Tablet Formulations of Levothyroxine. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(1):50-4
264. von Heppe JH, Krude H, L'Allemand D, Schnabel D, Gruters A. The use of L-T4 as liquid solution improves the practicability and individualized dosage in newborns and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(7):967-74.
265. Arroyo Bros J, Lluís PG, Cabot GL, Pedragos AC. [Primary hypothyroidism: Considerations for a rational use of levothyroxine therapy]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(5):207-14.
266. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2256-71.
267. Czernichow P, Wolf B, Fermanian J, Pomarede R, Rappaport R. Twenty-four hour variations of thyroid hormones and thyrotrophin concentrations in hypothyroid infants treated with L-thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984;21(4):393-7.
268. Deam DR, Campbell DG, Ratnaïke S. Effect of oral intake of thyroxine on results of thyroid function tests in patients receiving thyroid replacement therapy. *Med J Aust*. 1983;2(8):374-6.
269. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):222-7.
270. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(1):45-52.
271. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005;147(6):775-80.
272. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65(2):242-8.
273. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 1995;126(3):380-6.
274. Alvarez M, Iglesias Fernandez C, Rodriguez Sanchez A, Dulin Lniguez 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(2):114-20.
275. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is over-treatment a greater threat than under-treatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013.
276. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(1):142-7.
277. Bongers-Schokking JJ, de Ridder MA, de Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SM. Experience in treating congenital hypothyroidism: implications regarding free thyroxine and thyrotropin steady-state concentrations during optimal levothyroxine treatment. *Thyroid*. 2013;23(2):160-5.

278. Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2722-7.
279. Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1771-82.
280. Leger J. Congenital Hypothyroidism A clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):R67-77.
281. Raiti S, Newns GH. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child.* 1971;46(249):692-4.
282. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr.* 1972;81(5):912-5.
283. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Psychomotor development in patients detected by clinical signs and symptoms. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(6):907-12.
284. Frost GJ, Parkin JM. A comparison between the neurological and intellectual abnormalities in children and adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr.* 1986;145(6):480-4.
285. Hulse JA. Outcome for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1984;59(1):23-9.
286. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2004;144(6):747- 52.
287. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child.* 2005;90(2):132-7.
288. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulmsa T, Grootenhuis MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2654-61.
289. van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Wiedijk BM, Last BF, Grootenhuis MA, Vulmsa T. Evaluation of cognitive and motor development in toddlers with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33(8):633-40.
290. Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid.* 2003;13(11):1029-38.
291. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(4):377-83.
292. Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, Guardasole V, Mattiacci DM, Saldamarco L, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2486-91.
293. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(5):559-78.
294. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000;136(3):292-7.
295. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr.* 2001;90(11):1249-56.

296. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):919-24.
297. Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet.* 2001;358(9276):86-7.
298. Aleksander P, Blankenstein O, Grüters A, Krude H. No Difference in Cognitive Development of Young Adults and Adolescents Affected by Congenital Hypothyroidism Compared to Their Sibling Controls Despite High Dose L-Thyroxin Treatment. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Dublin: Hormone Research in Pediatrics. 2014. p. 312.
299. 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(9):3663-70.
300. Arenz S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner M, Dorr HG, von Kries R. Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. *Acta Paediatr.* 2008;97(4):447-50.
301. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. New England congenital hypothyroidism collaborative. *Lancet.* 1981;2(8255):1095-8.
302. 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(6):913-5.
303. Fisher DA, Foley BL. Early treatment of congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 1989;83(5):785-9.
304. Germak JA, Foley TP, Jr. Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1990;117(2):211-9.
305. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics.* 1993;91(6):1203-9.
306. Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB. In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12 mcg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(9-10):849-52.
307. Thomas GB. *Thomas Calculo.* 12 ed. Mexico: Pearson; 2010.
308. Carrascosa A FJ, Fernandez C, López D, López-Sigueiro JP, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D y Grupo Colaborador Español. Estudios Españoles de Crecimiento 2010 [consultado Ene 2012]. Disponible en: [http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios\\_Españoles\\_de\\_Crecimiento\\_2010.pdf](http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Españoles_de_Crecimiento_2010.pdf)
309. Dulin- Iniguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-5.
310. Barrios V. Valores hormonales de normalidad. En: Argente J, Soriano-Guillén L, editores. *Manual de Endocrinología Pediátrica.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 353-69.
311. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008;18(3):303-8.
312. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1068-72.

313. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006972.
314. Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2502-6.
315. Sanchis Calvo A, Rosello-Sastre E, Marcos Puig B, Balanza Chancosa R, Perez Ebri ML, Alcover Barrachina I, et al. Evolution of the frequency of congenital defects in newborn infants and fetuses from terminations of pregnancy after prenatal diagnosis in the period 1982-2009. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(4):152-8.
316. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):186-91.
317. Donaldson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5 Suppl 1:13-22.
318. Castanet M, Goischke A, Leger J, Thalassinos C, Rodrigue D, Cabrol S, et al. Natural History and Management of Congenital Hypothyroidism with in situ Thyroid Gland. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(2):102-10.
319. Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr*. 1999;88(432):88-95.
320. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005;115(1):e52-7.
321. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(6):376-84.
322. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(4):529-37.
323. Touati G, Leger J, Toublanc JE, Farriaux JP, Stuckens C, Ponte C, et al. A thyroxine dosage of 8 micrograms/kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 1997;156(2):94-8.
324. Sato H, Inomata H, Sasaki N, Niimi H, Nakajima H. Optimum replacement dose of thyroid hormone assessed by highly sensitive TSH determination in patients with congenital hypothyroidism. *Endocrinol Jpn*. 1988;35(4):531-6.
325. Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr*. 1993;123(6):899-905.
326. Weichsel ME, Jr. Thyroid hormone replacement therapy in the perinatal period: neurologic considerations. *J Pediatr*. 1978;92(6):1035-8.
327. Garcia M, Calzada-Leon R, Perez J, Martinez MP, Gonzalez R, Perez M, et al. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: differences between athyreosis vs ectopia and delayed vs normal bone age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(1):63-9.
328. Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res*. 2007;68(3):105-12.

329. Delvecchio M1, Salerno M, Vigone MC, Wasniewska M, Popolo PP, Lapolla R, et al. Levothyroxine requirement in congenital hypothyroidism: a 12-year longitudinal study. *Endocrine*. 2015 [Epub ahead of print]
330. Jones JH, Gellen B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):940-4.
331. Soliman AT, Azzam S, Elawwa A, Saleem W, Sabt A. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: A controlled study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(4):565-8.
332. Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical Monitoring Guidelines for Congenital Hypothyroidism: Laboratory Outcome Data in the First Year of Life. *J Pediatr* 2011;158(4):532-7.