

Utilidad y limitaciones del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito

RAÚL CALZADA-LEÓN¹, VICTORIA GÓMEZ-VÁZQUEZ², ALEIDA DE JESÚS RIVERA-HERNÁNDEZ³, MARÍA DE LA LUZ RUIZ-REYES¹ Y VICTORIA EUGENIA VALLES-SÁNCHEZ⁴

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, SS; ²Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Servicio de Endocrinología, Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE; ³Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ⁴Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS, Ciudad de México, México. En representación del Grupo de Trabajo en Tiroides.

RESUMEN

El tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito es un método que permite identificar a la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo congénito. Sin embargo, existen resultados falsos positivos y falsos negativos, debido principalmente a las siguientes causas: (i) Falsos negativos exógenos: problemas con la técnica de obtención de la muestra y el manejo del papel filtro, hijos de madres con Graves, hiperyodemia materna (medios de contraste, soluciones bacteriostáticas yodadas, ingesta de medicamentos con un alto contenido de yodo). (ii) Falsos negativos endógenos: hipotiroidismo de origen hipotalámico o hipofisario, nódulo ectópico, deficiencia de transportadores tisulares de hormonas tiroideas, elevaciones tardías de tirotrópina (TSH) (retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, hipoxia, enfermedades graves en el periodo neonatal, síndromes genéticos), disminución de TSH por medicamentos (esteroides, dopamina, desnutrición), citocinas inflamatorias. (iii) Falsos positivos exógenos: metoclopramida, domperidona, dopamina, litio, perclorato, interferón α , fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamacepina, PTU, amiodarona, propranolol, corticoides,

ABSTRACT

Neonatal screening for congenital hypothyroidism is a method that allows the identification of the majority of patients with congenital hypothyroidism. However, there are false positive and false negative results, the main causes being: (i) exogenous false negatives: problems in the technique of obtaining the sample and filter paper handling, children of mothers with Graves' disease, maternal hyperiodinemia (contrast media, iodinated bacteriostatic solutions, ingestion of drugs with a high iodine content); (ii) endogenous false negatives: hypothyroidism of hypothalamic or hypophyseal origin, ectopic nodule, tissue transporter deficiency of thyroid hormones, late thyroid-stimulating hormone elevations (intrauterine growth retardation, prematurity, hypoxia, neonatal severe illness, genetic syndromes, thyroid-stimulating hormone decrease by drugs [steroids, dopamine] or malnutrition), inflammatory cytokines; (iii) exogenous false positive: metoclopramide, domperidone, dopamine, lithium, perchlorate, interferon alpha, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, carbamazepine, propylthiouracil, amiodarone, propranolol, corticoids, tamoxifen, valproic acid, ethionamide,

Dirección para correspondencia:

*Raúl Calzada-León

Servicio de Endocrinología

Instituto Nacional de Pediatría

Avenida de los Insurgentes, Sur 3700, letra C

Col. Insurgentes Cuicuilco

C.P. 04530, Coyoacán, Ciudad de México, México

E-mail: raulcalzada@yahoo.com

Fecha de recepción: 23-12-2016

Fecha de aceptación: 15-05-2017

tamoxifeno, ácido valproico, etionamida, aminoglutetimida, sulfonamidas y sulfonilureas. (iv) Falsos positivos endógenos: síndrome de Down. Si los resultados confirmatorios no son absolutamente congruentes, se debe enviar de inmediato al paciente a un endocrinólogo pediátrico. El inicio del tratamiento en las dos primeras semanas de vida evitará alteraciones en la función cognitiva, pero en todos los pacientes se deben buscar malformaciones y disfunciones asociadas.

Palabras Clave: Hipotiroidismo. Tamiz neonatal. Limitaciones.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito puede ser consecuencia de diversas alteraciones estructurales o funcionales de la glándula tiroidea que ocasionan una disminución en la síntesis de hormonas tiroideas, pero también puede deberse a alteraciones en los transportadores de hormonas tiroideas a través de la barrera hematoencefálica o de los receptores tisulares para éstas, lo que en cualquier caso determina una acción insuficiente de las hormonas tiroideas a nivel celular y altera de manera severa el crecimiento, el desarrollo y la homeostasis funcional del individuo.

Si se identifica en forma temprana y se inicia el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina en los primeros días de vida, se pueden evitar lesiones permanentes en la migración, diferenciación y mielinización del sistema nervioso central y periférico, previniendo así el retraso psicomotor, que de otra manera es irreversible y frecuentemente severo^{1,2}.

De ahí la importancia de implementar un programa nacional con una metodología que permita no sólo identificar la sospecha de que existen alteraciones en la función tiroidea, sino también localizar al niño o niña afectado, realizar los estudios para corroborar el diagnóstico e iniciar el tratamiento farmacológico y de estimulación temprana a la brevedad.

Un punto crucial para ello es que el personal de salud y la población general deben estar conscientes sobre el hecho de que el tamiz neonatal no es una prueba diagnóstica, sino sólo un estudio para determinar la posibilidad de que exista enfermedad, así como que no todos los casos de hipotiroidismo

aminoglutethimide, sulfonamides, and sulfonilureas: (iv) endogenous false positives: Down's syndrome. If the confirmatory results are not absolutely congruent, the patient should be referred to a pediatric endocrinologist immediately. The initiation of treatment in the first two weeks of life will prevent alterations in cognitive function, but in all patients, malformations and associated dysfunctions should be sought. REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2017;4:89-101)

Corresponding author: Raúl Calzada-León, raulcalzada@yahoo.com

Key words: Hypothyroidism. Neonatal screening. Limitations.

congénito pueden ser sospechados mediante este procedimiento.

Se estima que en nuestro país la incidencia de hipotiroidismo congénito es de un caso por cada 2,426 recién nacidos vivos, lo que lo convierte en un problema de salud pública al ser la enfermedad congénita más frecuente³.

Del total de los casos diagnosticados, el 66.84% se observa en mujeres (2:1 en relación con los varones); la causa más frecuente es la ectopia tiroidea (57.46% de los casos) y las manifestaciones clínicas más frecuentes, la presencia de hernia umbilical en el 43.73% de casos y de ictericia persistente en el 41.58%⁴.

HISTORIA DEL TAMIZ NEONATAL EN MÉXICO

En 1960 en EE.UU. el Dr. Robert Guthrie diseñó una prueba accesible y económica para resolver el problema de la obtención, conservación y traslado de innumerables muestras de sangre mediante el uso de un papel filtro de algodón (tarjeta de Guthrie), lo que facilitó la posibilidad de que con pequeñas gotas de sangre depositadas en ésta se pudiera determinar la concentración sérica de diversos analitos.

En México, entre 1973 y 1977, el Dr. Antonio Velázquez Arellano realizó el primer estudio, dirigido a la detección neonatal de fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria y tirosinemia, pero este proyecto se canceló en 1977, a pesar de que había demostrado su factibilidad y había permitido el diagnóstico y

tratamiento oportuno de varios niños con estas enfermedades⁵.

El Dr. Velázquez no cedió ante las adversidades y con el apoyo de la UNAM estableció el Laboratorio de Genética de la Nutrición, en colaboración con el Instituto Nacional de Pediatría, de tal manera que en 1986 estableció un nuevo programa, esta vez dirigido a la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. En la muestra inicial se incluyeron 140,163 niños y se determinó la concentración de TSH mediante un ensayo inmunoenzimático de la marca Spectraplate (Tokio, Japón), con un valor de corte de 30 pIU/mL. Se encontraron 78 casos de hipotiroidismo congénito, confirmados posteriormente mediante el perfil tiroideo completo y un gammagrama tiroideo, lo que permitió demostrar una incidencia general de 1:1,797 (1:1,705 en población atendida en instituciones privadas, 1:1,347 en población abierta y 1:1,376 en derechohabientes de la Secretaría de Salud)⁶.

En septiembre de 1988, como consecuencia de lo anterior, se generó la Norma Técnica 34, publicada en el Diario Oficial de la Federación, que hacía obligatorio el tamiz neonatal en toda la República.

La siguiente etapa fue extender al resto del país los beneficios de este programa y, como primer paso, a partir de 1992 se equiparon tres laboratorios y se capacitó al personal que laboraría en ellos en las ciudades de Torreón, León y Mérida. Junto con el de la Ciudad de México, estos laboratorios, a partir de enero de 1994, empezaron a estudiar a niños recién nacidos en hospitales de la Secretaría de Salud.

En 1993 la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), institución gubernamental que atendía el mayor número de partos en el país (aproximadamente 1.1 millones por año), firmaron un convenio de colaboración para realizar el tamiz neonatal, pero pronto se encontró una dificultad operativa: frecuentemente los pacientes eran dados de alta de las maternidades en las primeras 24 h de vida y no regresaban para que se les tomaran las muestras de sangre de talón a partir de las 48 h, por lo que se propuso la realización del tamiz neonatal con sangre obtenida a partir del cordón umbilical; inicialmente se aceptaron valores de corte de TSH más elevados que los utilizados en sangre de talón,

pero posteriormente se disminuyeron hasta igualarlos en ambos procedimientos^{7,8}.

Para 1997 se hizo evidente que la cobertura del tamiz neonatal era inadecuada, que existían criterios de selección (evidentemente innecesarios) para decidir a qué niños o niñas se realizaba el estudio, que el procesamiento de las muestras era lento y que el inicio del tratamiento farmacológico en los afectados se iniciaba de manera muy tardía. El Grupo Mexicano de Consenso en Endocrinología Pediátrica (actualmente, Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica) demostró a las autoridades de salud las fallas del proceso en las fases preanalítica, analítica y postanalítica, y propuso soluciones viables, que al ser implementadas permitieron mejorar de manera sustancial la efectividad del procedimiento.

Probablemente a partir de entonces la causa más frecuente de que se retrasara la confirmación del diagnóstico y consecuentemente el inicio del tratamiento fuera la dificultad para localizar al paciente. De hecho, aun en 2003, al 17.12% de casos sospechosos de pacientes atendidos en la Secretaría de Salud no se les podía realizar el estudio confirmatorio debido a que los datos de la madre y de su localización estaban incompletos o eran falsos, o bien existía renuencia por parte de los padres, perdiéndose así la posibilidad de confirmar el diagnóstico e iniciar un tratamiento oportuno y adecuado¹.

En el año 2013, gracias a que la Secretaría de Salud incluyó el tamiz neonatal en varias normas a través del tiempo (NOM-034-SSA2-2002, NOM-034-SSA2-2010 y NOM-034-SSA2-2013), el tamiz neonatal cubría a más del 99% de la población mexicana y se había disminuido la edad de inicio del tratamiento, pero a partir de entonces indicaciones tan equívocas e ilógicas como que no se podía realizar el tamiz neonatal si el paciente tenía más de cinco días de vida y debido a la falta de coordinación entre encontrar un resultado anormal e informar a la familia pusieron en entredicho la operación eficaz del procedimiento⁹.

Además de lo anterior, hay que señalar que, debido a que en México el tamiz neonatal para hipotiroidismo se basa en las concentraciones séricas de TSH (a pesar de que las normas, los procedimientos, el procesamiento de las muestras, la definición del punto de

corte para TSH, la identificación y localización de cada paciente, la realización de estudios confirmatorios y la clasificación de cada uno de los pacientes con enfermedad demostrada se han ido adaptando y optimizando), debemos estar conscientes de que este procedimiento tiene limitaciones, y no permite establecer la sospecha de hipotiroidismo congénito cuando no se eleva la TSH por interferencias y/o condiciones extrínsecas o intrínsecas, transitorias o permanentes^{10,11}.

QUÉ HACER CUANDO EL TAMIZ ES SOSPECHOSO

Se considera resultado sospechoso para la existencia de hipotiroidismo congénito la concentración de TSH, procesada por duplicado, igual o mayor a 10 μ UI/ml, independientemente de que la muestra se haya obtenido del talón a partir de las 48 h de vida o del cordón umbilical al momento del nacimiento⁸.

Los laboratorios que realizan el tamiz neonatal deben contar con estándares de calidad y certificación vigentes, y el resultado del estudio debe consignarse por escrito (especificando el laboratorio y la persona que han procesado la muestra, la metodología utilizada y la dirección y teléfono del laboratorio para aclarar dudas) y enviarse tanto a la unidad médica en donde se ha atendido el parto como al domicilio de la madre; además, en condiciones ideales, debe establecerse contacto telefónico con un familiar para solicitar que lleven al niño o la niña a la brevedad al hospital de referencia para que se realicen los estudios confirmatorios⁸.

En el hospital de referencia se debe realizar la determinación de T4 libre y de TSH, aunque suele ser muy útil analizar también la de T3 total, T4 total y tiroglobulina.

El diagnóstico de hipotiroidismo congénito se confirma cuando la concentración sérica de T4 libre (y, en su caso, de T4 total y de T3 total) se encuentra por debajo de los límites considerados como fisiológicos, independientemente de las concentraciones de TSH, aunque, por razones de logística, en todos los casos sospechosos ésta se encuentra elevada^{12,13}.

Una concentración elevada de TSH pero normal de T4 libre (y, en su caso, de T4 total y T3 total) no es diagnóstica de hipotiroidismo congénito, y hay que estudiar al paciente como portador de hipertirotrópemia y buscar la causa en un tercer nivel de atención.

QUÉ HACER CUANDO SE CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO

Además de confirmar el diagnóstico, es de gran utilidad para el pronóstico del paciente, particularmente en lo relacionado con el desarrollo psicomotor y la morbilidad, determinar la etiología, cantidad y localización del tejido tiroideo, así como el momento de inicio de la hipotiroxinemia, y buscar malformaciones asociadas.

Etiología del hipotiroidismo congénito

Las disgenesias tiroideas (atirosis o nódulo ectópico) son con mucho la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito (hasta en el 95% de los casos). Los estudios más útiles para demostrarlas son los siguientes:

- La cantidad de tiroglobulina (glucoproteína sintetizada exclusivamente por el tejido tiroideo) está relacionada con la cantidad de tejido tiroideo funcional¹⁴.
- El gammagrama con tecnecio99 permite identificar la localización, forma, tamaño y características de la glándula tiroidea. Este estudio debe realizarse antes de iniciar el manejo con L-tiroxina, pues ésta disminuirá o incluso bloqueará la captación del radiotrazador.
- Si no se puede realizar el gammagrama, se puede sustituir con la ecuación de análisis discriminante: $(T3 \text{ en ng/dl} \times -0.015) + (\text{tiroglobulina en mg/dl} \times -0.035) + 2.4$, en el entendido de que un resultado con signo positivo (+) indica que existe atirosis y de que en el nódulo tiroideo se observa un resultado con signo negativo (-). Esta ecuación, desarrollada en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo del 95%¹⁵.

– El ultrasonido es útil si se sospecha hipoplasia tiroidea, o cuando se palpa la tiroides pero el gammagrama no la demuestra, pero es innecesario en casos de agenesia o de nódulo ectópico. Si bien puede complementar al gammagrama en algunos casos, hay que considerar que se requiere un transductor de partes pequeñas y que el radiólogo debe tener experiencia, ya que su efectividad es operador-dependiente.

Los pacientes con agenesia tiroidea tienen mayor riesgo de lesión en el desarrollo psicomotor que los que tienen nódulo ectópico o hipoplasia tiroidea.

Momento de inicio de la hipotiroxinemia

Para evaluar el momento en el cual inició la deficiencia de hormonas tiroideas, se debe realizar una radiografía AP de ambas rodillas para evaluar la edad ósea. En un recién nacido a término se espera observar tanto el núcleo distal del fémur como el proximal de la tibia, y cada uno debe de medir 1 cm de diámetro (método de Pyle).

Una edad ósea retrasada para la edad gestacional, independientemente de la etiología, traduce una insuficiencia en el aporte transplacentario de hormonas tiroideas de la madre al producto durante la gestación, condición que se denomina hipotiroidismo de inicio intrauterino y se asocia con un mayor riesgo de lesión en el neurodesarrollo al existir hipotiroxinemia fetal^{16,17}.

Cuando la edad ósea es adecuada para la edad gestacional, se considera que el aporte transplacentario de la madre durante la gestación fue suficiente para mantener concentraciones normales de T4 en el feto, y que sólo a partir del momento del nacimiento se expresó la hipotiroxinemia, por lo que el término hipotiroidismo de inicio extrauterino se asocia a un riesgo habitual de lesión neurológica^{16,17}.

Malformaciones congénitas asociadas

En el estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se encontraron síndromes genéticos y malformaciones aisladas en el 24% de los pacientes, pudiendo

afectarse cualquier aparato y sistema, aunque no se encontraron malformaciones urológicas ni neurológicas. En lo general, son más frecuentes y severas en pacientes con atirosis y se producen, probablemente, por alteraciones en el control de la expresión de los genes¹⁸.

Las malformaciones más frecuentes se encuentran en el corazón, los riñones, el oído medio, el labio superior, el paladar y los huesos, ya sea en forma aislada o asociadas a síndromes congénitos.

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones asociadas más frecuentes y el riesgo de presentarlas es 4-7 veces mayor que en la población general. La mayoría se debe a alteraciones de la septación cardíaca que se debe producir entre las semanas 5 y 7 de la gestación. Las más frecuentes son: comunicación interauricular, persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular, estenosis de la válvula y de la arteria pulmonar, y estenosis de la válvula tricúspide. Se pueden presentar como defecto único o como cardiopatía compleja y son más frecuentes en pacientes con atirosis, independientemente del momento de inicio de hipotiroidismo¹⁸.

A nivel del tubo digestivo, hay alteraciones funcionales, y no malformaciones, las más frecuentes de las cuales son las de la coordinación de la deglución, con retardo en la estasis en la faringe (88%) y en el vaciamiento de la cámara faríngea (99%), la incoordinación entre la fase faríngea y la esofágica (99%), la insuficiencia velopalatina (77%), la insuficiencia vestibulo-faríngea (70%), la incoordinación entre la fase faríngea y la deglución-ventilación (77%) y la incoordinación entre la fase esofágica y la deglución-ventilación (88%), lo cual, asociado a una mayor frecuencia de reflujo gastroesofágico, produce un riesgo aumentado de broncoaspiración, asociada al síndrome de muerte súbita. Estas alteraciones se presentan tanto en pacientes con atirosis como en aquéllos con nódulo tiroideo ectópico, y son más frecuentes cuando el hipotiroidismo es de inicio intrauterino.

A nivel del oído medio, el 68% de los pacientes presentan alteraciones en la osificación del laberinto, y existen alteraciones en las emisiones otoacústicas en frecuencia y amplitud de 1.5 kHz, particularmente en pacientes con atirosis¹⁹.

Existe inmadurez de la migración celular, particularmente en la zona comprendida entre el tálamo y la fontanela anterior, así como en la formación del cuello calloso, demostradas por ultrasonido transfontanelar a nivel de la cisura callosomarginal (cín-gulo) en el 71% de los pacientes, y que es más acen-tuada en casos de atirosis con inicio intrauterino del hipotiroidismo¹⁹.

El proceso de mielinización se encuentra retrasado en la corteza visual, en la auditiva, en el hipocampo y en el cerebelo, de manera sincrónica, y el coefi-ciente general de desarrollo es menor a mayor re-traso en la edad ósea en las rodillas al momento del nacimiento y a mayor inmadurez cortical¹⁹.

La actividad eléctrica mediante mapeo cerebral se encuentra retrasada en todos los casos y existe una relación directamente proporcional con la concentra-ción de hormonas tiroideas al confirmar el diagnós-tico, por lo que está más comprometida en pacientes con atirosis e hipotiroidismo de inicio intrauterino¹⁹.

El índice de apnea/hipopnea con más de cinco episo-dios de desaturación se encuentra en el 100% de los casos y es más severo en pacientes con atirosis y con hipotiroidismo de inicio intrauterino. Tiende a mejo-rar en cuanto se inicia el tratamiento farmacológico y desaparece después del año de edad¹⁹.

Las alteraciones congénitas más frecuentes son la en-fermedad de Hirschprung, el síndrome de Beckwith-Wiedemanm, la secuencia de Pierre Robin, la osteo-distrofia de Albright, la asociación VATER y la displasia frontonasal¹⁸.

En el hipotiroidismo ocasionado por defectos del gen *TTF-2*, que se transmite con un patrón autosómico recesivo, se encuentra nódulo ectópico tiroideo, pala-dar hendido, atresia de coanas y cabello erizado.

En el debido a alteraciones en los genes *PAX-8* y *TTF-1* se puede presentar tanto atirosis como hipo-plasia tiroidea, pero no nódulo ectópico, y es mayor la incidencia de agenesia renal unilateral. Algunos pacientes presentan hipotonía severa y otros desa-rrollan movimientos atetósicos después del año de edad²⁰.

La realización de estudios complementarios no debe retrasar el inicio de tratamiento, ya que éste

es prioritario para evitar un retraso mental irrever-sible, y cada día de retraso disminuye el coeficiente intelectual del paciente.

Es importante referir al paciente al endocrinólogo pediatra, quien, además de evaluar todos los ries-gos y buscar intencionadamente las malformacio-nes asociadas, debe, en conjunto con el equipo multidisciplinario necesario, vigilar y analizar la progresión del crecimiento y del desarrollo, para facilitar la detección oportuna de problemas cere-belosos con trastornos del equilibrio, alteraciones en la adquisición y maduración de las funciones motoras finas, dificultades en la audiopercepción y en la visopercepción, trastornos del lenguaje, tras-tornos de la lectoescritura, etc. Por otra parte, debe ajustar de manera periódica la dosis de L-T4 para así cumplir con los objetivos clínicos y bioquímicos del manejo integral del paciente con hipotiroidis-mo congénito²¹.

Además del tratamiento sustitutivo, y por el riesgo inminente de retraso en el desarrollo, los pacientes con hipotiroidismo congénito requieren de un pro-grama de estimulación integral del neurodesarrollo, que se inicia en el momento de la confirmación del diagnóstico, y mediante el cual se capacita y super-visa a los padres en los procesos secuenciales del desarrollo y se les otorga herramientas y recursos para el aprendizaje, así como estrategias para la re-habilitación, lo que en conjunto permitirá recuperar y conseguir un desarrollo organizado y avanzar en su maduración evitando secuelas neurológicas²².

Actualmente, en algunos pacientes debe considerarse la evaluación con estudios moleculares, de acuerdo a sus manifestaciones clínicas, lo que permite estable-cer la asociación entre las alteraciones genéticas, los trastornos tiroideos y el patrón de herencia.

LIMITACIONES DEL TAMIZ NEONATAL PARA HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

La falta de elevación de TSH de origen exógeno o endógeno (falsos negativos) impide que se establez-ca el diagnóstico temprano y se inicie el tratamiento de manera oportuna, mientras que la elevación

ficticia de TSH por causas exógenas o endógenas (falsos positivos) puede ocasionar que se dé tratamiento en forma innecesaria.

Por ello, además de evaluar el resultado del tamiz neonatal, se debe analizar al paciente y sus circunstancias antes de tomar una decisión terapéutica.

En caso de que exista duda, estos pacientes deben ser referidos a la brevedad a un centro de atención de tercer nivel para que un endocrinólogo pediátrico con experiencia haga una valoración integral y defina la necesidad o no de iniciar el manejo y realizar otros estudios complementarios.

Falsos negativos de origen exógeno

La elevación de TSH puede ser interferida si se presenta cualquiera de las siguientes condiciones²³⁻²⁶:

- Utilización de un papel filtro inadecuado o no registrado en la Secretaría de Salud. El filtro aceptado tiene que ser 100% de algodón puro y de calidad controlada para garantizar la absorción (peso básico: 185 g/m², grosor: 0.545mm, absorción de agua: 4.7 ml/100 cm², cenizas: 0.06%, densímetro: 3.0 s y superficie medio suave).
- Muestras de sangre inadecuadas depositadas en el papel filtro, debido a una o más de las siguientes circunstancias:
 - La piel del paciente se pone en contacto con el papel filtro.
 - La gota de sangre es pequeña y no ocupa toda el área circular marcada o bien la cantidad de sangre, a pesar de casi llenar el área circular marcada, no es suficiente para impregnar el papel filtro incluso en la cara posterior.
 - Tomar la muestra de sangre de venoclisis por la que se infunden soluciones parenterales, ya que frecuentemente la muestra estará diluida.
 - Aplicar una gran cantidad de alcohol en la piel sin permitir el secado del área de punción antes de utilizar la lanceta (diluyendo la muestra de sangre).
 - El papel filtro se ha mojado (diluyendo la muestra de sangre).

- Tomar la muestra de sangre con tubos capilares y luego depositarla en el papel filtro, ya que se forman coágulos microscópicos y además se raspa la superficie del papel.
- Aplicar más de una gota en cada área circular marcada o exprimir la zona cercana a la punción para obtener mayor cantidad de sangre, ya que causa hemólisis y mezcla de sangre con líquido intersticial.
- No se ha permitido el secado espontáneo del papel filtro por lo menos durante 3 h a temperatura ambiental y en posición horizontal (el intento de secado mediante la agitación de la tarjeta, soplando sobre ella o colocándola cerca de una fuente de calor altera la muestra de sangre).
- Se han tocado con los dedos los círculos que contienen las gotas de sangre (frecuentemente para tratar de homogenizar la superficie y llenar el círculo).
- El papel filtro se ha almacenado de manera inadecuada antes de enviarlo al centro de referencia; las muestras secas son estables a temperatura ambiental (20-25 °C) hasta por una semana, pero para lapsos mayores, de hasta 30 días, se recomienda almacenarlas en refrigeración (2-8°C) cuidando de que el papel filtro no se humedezca, moje, ni congele.
- Utilización de puntos de corte inadecuados para determinar si existe o no elevación de TSH. Si bien se acepta que un valor superior a 10 µU/ml apoya la sospecha de hipotiroidismo, el punto de corte adecuado en cada laboratorio se debe obtener por la evaluación estadística con el cálculo de la centila 97, si la muestra procesada es igual o menor a 1,000 sujetos tamizados, o de la centila 99, cuando la muestra es mayor a 1,000 sujetos.

Otros grupos de pacientes que pueden presentar falsos negativos son los hijos de mujeres con enfermedad de Graves no diagnosticadas o tratadas y controladas, que pueden condicionar en el feto supresión de la TSH, por el paso transplacentario excesivo de la madre al feto. En Alemania el tamiz basado en la determinación de T4 fue capaz de detectar 18 recién nacidos con hipotiroidismo central, hijos de 17 mujeres con enfermedad de Graves no tratadas o inadecuadamente

controladas; este grupo de pacientes representan aproximadamente una incidencia de 1:35,000. En estos recién nacidos la prueba de estimulación con TRH demostró que la estimulación de TSH estaba bloqueada, por lo que estos pacientes deben recibir tratamiento con levotiroxina, para mantener concentraciones adecuadas de hormonas tiroideas y evitar el retraso mental. La recuperación de este eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en algunos pacientes se ha normalizado hasta el año de vida extrauterina²⁷.

Otra causa mucho menos frecuente es el exceso de EDTA en las muestras de sangre seca en el papel filtro. De acuerdo a un estudio realizado en Alemania utilizando un análisis en tándem por espectrometría de masa para detectar EDTA, en particular en los procedimientos que utilizan el lantánido para la determinación de TSH por fluorescencia, cuando la concentración de EDTA es >3.0 g/l, causa falsos negativos en la determinación de TSH²⁸.

Por último, si la madre recibe cantidades elevadas de yodo, se bloqueará la secreción de TRH y de TSH, por lo que, a pesar de existir hipotiroidismo congénito primario, éste no será detectado mediante el tamiz neonatal. Tal es el caso de:

- Estudios de imagen en los que se emplean medios yodados (hidrosolubles o liposolubles) y que se realizan 1-3 semanas antes del parto, como urografía, uretrocistoureterografía, serie esofago-gastricoduodenal, vaciamiento gástrico, tránsito intestinal, colon por enema, tomografías computarizadas, resonancias magnéticas o PET-SCAN.
- Realización de asepsia en la piel o genitales de la madre antes del parto o la cesárea con soluciones bacteriostáticas yodadas en vez de jabón.
- El uso de soluciones bacteriostáticas yodadas para enjuague bucal o vaginal en los 2-3 días previos al parto o a la cesárea también puede inhibir la elevación de TSH en la etapa neonatal inmediata.
- La ingesta de medicamentos para la tos, que frecuentemente contienen yodo, en los 3-7 días previos al parto o la cesárea puede impedir la elevación neonatal temprana de TSH.
- Aplicación de soluciones bacteriostáticas yodadas en el cordón umbilical antes del corte.

Ante una o más de estas condiciones, se debe realizar un perfil tiroideo completo a las 48-72 h de vida.

Falsos negativos de origen endógeno

Al momento del nacimiento, en condiciones fisiológicas se produce una elevación de TSH durante 12-24 h para ayudar a controlar la temperatura del neonato, llegando incluso a valores tan altos como 25 $\mu\text{U}/\text{ml}$, para descender y encontrarse por debajo de 10 $\mu\text{U}/\text{l}$ después de las 48 h de vida extrauterina.

Cuando existen falsos negativos de origen endógeno, todos los casos se deben a una falta para aumentar la TSH, independientemente de los valores de T3 y T4 totales y libres.

El hecho de determinar sólo TSH puede condicionar falsos negativos en los pacientes con hipotiroidismo central en el que existe déficit de TRH o TSH asociado o no a la deficiencia de otras hormonas del hipotálamo y de la hipófisis.

En estas condiciones el tamiz neonatal se interpreta como normal y los pacientes son diagnosticados tardíamente, cuando se hacen evidentes las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo.

Las causas que determinan la producción insuficiente de TSH se pueden dividir en:

- Permanentes:
 - Incapacidad para sintetizar TSH.
 - Deficiencia de transportadores tisulares de hormonas tiroideas.
- Transitorias:
 - Elevación tardía de TSH.

Incapacidad para sintetizar la tirotropina

Conocida como hipotiroidismo central, la incapacidad para sintetizar la TSH tiene una incidencia de 1:20,000-30,000 recién nacidos y puede ser causada por mutaciones en los genes que codifican la síntesis de las proteínas PROP-1, HESX-1, POU1F-1 o Pit-1, LHX-3, LHX-4, etc.; al ocasionar la alteración en la

embriogénesis del hipotálamo y/o de la hipófisis (agenesia o hipoplasia del hipotálamo y de la hipófisis) suele acompañarse de múltiples deficiencias hormonales de origen central, como las de TSH, hormona estimulante de los folículos (FSH), hormona luteinizante (LH), ACTH, GH y prolactina²⁹⁻³².

ALTERACIONES DEL HIPOTÁLAMO QUE IMPIDEN LA SÍNTESIS Y/O SECRECIÓN DE TRH

La formación inadecuada del hipotálamo, que puede acompañar a los defectos de la línea media cerebral, se ha asociado con la falta de producción y/o secreción de TRH, aunque en muchas de estas condiciones también existen defectos estructurales de la hipófisis.

Las principales alteraciones de la línea media cerebral son:

- Agenesia del cuerpo calloso y/o del *septum pellucidum*.
- Holoprosencefalia.
- Malformación del acueducto de Silvio.

Es frecuente que los pacientes con agenesia del cuerpo calloso y algunos con holoprosencefalia presenten un perímetro cefálico menor al esperado para la talla al momento del nacimiento, en tanto que en las alteraciones del acueducto de Silvio suele existir hidrocefalia.

Otras características que se pueden observar en estos pacientes es la presencia de *nistagmus* horizontal, asociado o no a una respuesta pobre a los estímulos luminosos y/o a crisis convulsivas.

También es frecuente que exista una falta de generación adecuada de calor, por lo que, a pesar de haber nacido a término y con un peso mayor a los 2 kg, estos pacientes suelen requerir el uso de incubadora en los primeros 2-7 días de vida extrauterina.

Cualquier defecto en la formación de la hipófisis puede producir la falta de elevación de la TSH; las principales enfermedades son:

- Agenesia de la hipófisis con o sin neurohipófisis ectópica.

- Hipoplasia de la hipófisis con o sin neurohipófisis ectópica.
- Falta de diferenciación de los tirocitos hipofisarios.
- Falta de síntesis del receptor para TRH (asociada a hiperglucemia neonatal).
- Alteraciones en la síntesis de la cadena α o β de la TSH.

En términos generales, las dos primeras se asocian a la deficiencia hormonal hipofisaria múltiple, por lo que se deben sospechar en todo paciente que al nacimiento presente una o más de las siguientes características:

- Hipoplasia o agenesia de la úvula, asociada o no a paladar alto.
- Paladar alto asociado o no a hipoplasia o agenesia de la úvula.
- Paladar hendido asociado o no a labio leporino.
- Labio leporino y paladar hendido, con o sin hipoplasia o agenesia de la úvula.
- Falta de rotación completa de la cabeza sobre el tronco.
- Micropene con o sin criptorquidia unilateral o bilateral.
- Hipoglucemia por ayuno mayor a 2-3 h.
- Síndrome de colestasis neonatal.
- Ictericia prolongada.

Se recomienda que en todo niño con tamiz neonatal normal durante los tres primeros meses de vida se busque de manera intencionada la existencia de manifestaciones de hipotiroidismo.

Algunos países recomiendan que se utilice el índice de Letarte, que obliga a realizar un perfil tiroideo cuando el puntaje total es igual o mayor a 4, de acuerdo a la suma de los siguientes:

- Problemas de alimentación: 1 punto.
- Constipación: 1 punto.
- Hipotonía/poca actividad: 1 punto.

- Hernia umbilical: 1 punto.
- Macroglosia: 1 punto.
- Piel marmórea: 1 punto.
- Piel seca: 1.5 puntos.
- Fontanela posterior abierta: 1.5 puntos.
- Facies típica: 3 puntos.

Sin embargo, en el estudio de la cohorte del Instituto Nacional de Pediatría se demostró la existencia de uno o más de los siguientes signos, que son sugestivos de hipotiroidismo congénito en la etapa neonatal o en los primeros 2-3 meses de vida extrauterina:

- Fontanela posterior mayor de 1 cm.
- Fontanela anterior amplia.
- Ictericia por más de siete días, a expensas de bilirrubina indirecta o directa.
- Piel seca y con aspecto marmóreo cuando desciende la temperatura ambiental.
- Hernia umbilical mayor de 1 cm de diámetro.
- Distensión abdominal con o sin constipación.
- Constipación con o sin distensión abdominal.
- Hipoactividad.
- Hipotermia.
- Succión débil que condiciona periodos largos de alimentación.
- Alteraciones del mecanismo de la deglución.
- Reflujo gastroesofágico.
- Llanto ronco, débil y de corta duración.
- Dificultad para controlar la temperatura corporal cuando la temperatura ambiental es inferior a 20 °C³³.

Sin que sea un concepto absoluto, se considera que si el hipotiroidismo central ocasiona hipotiroxemia de lenta evolución o a mayor edad, el riesgo de daño neurológico es significativamente menor.

En todos estos pacientes hay que realizar un perfil tiroideo completo, así como determinaciones de cortisol, factor de crecimiento número 1 similar a la insulina, LH, FSH, prolactina y testosterona o estradiol.

Si el estudio hormonal completo se realiza en la primera semana de vida, se puede analizar la concentración basal de hormona de crecimiento, que debe estar elevada en condiciones fisiológicas (> 25 ng/dl), por lo que niveles por debajo de este punto de corte son sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento.

Otras mutaciones asociadas a hipotiroidismo central aún más raras son las inactivadoras del receptor de TRH (hormona liberadora de TSH) y del GSF1 (por sus siglas en inglés *immunoglobulin superfamily member 1*), el cual juega un papel clave desconocido pero importante en la fisiología hipofisaria, ya que los sujetos afectados presentan hipotiroidismo central caracterizado por deficiencia de TSH, prolactina (60% de los casos), macroorquidia y retraso en la pubertad^{32,34}.

Deficiencia de transportadores tisulares de hormonas tiroideas

Cuando la T4 no puede atravesar la barrera hemoencefálica y existe deficiencia casi total de hormonas tiroideas a nivel cerebral, las concentraciones séricas de hormonas tiroideas son elevadas, lo que impide la elevación de TSH.

Éste es el caso de las alteraciones en la síntesis del transportador tisular de hormonas tiroideas por mutación del gen *MCT-8*, o síndrome de Allan-Herndon-Dudley, en el que las manifestaciones clínicas de daño cerebral son severas y existe una hipotonía muscular muy acentuada, que están presentes desde el momento del nacimiento y dominan el cuadro clínico, a pesar de existir niveles de T3 muy elevados^{35,36}.

Elevación tardía de tirotrópina

Trastornos del crecimiento intrauterino, productos nacidos de manera prematura, algunos síndromes genéticos y enfermedades intercurrentes graves suelen cursar con elevaciones tardías de TSH, habitualmente después de las primeras 72-96 h posteriores al nacimiento, por lo que la realización del tamiz neonatal no detecta las elevaciones de TSH y

suele considerarse como normal, a pesar de que puede existir una disfunción tiroidea primaria. Las principales causas son³⁷⁻⁴³:

- Retraso del crecimiento intrauterino o niños pequeños para la edad gestacional con un peso inferior a los 2 kg.
- Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, aunque algunos autores proponen como punto de corte la semana 34 de embarazo de acuerdo a la fecha de la última menstruación de la madre.
- Sufrimiento fetal crónico o sufrimiento fetal agudo severo.
- Asfixia o hipoxia severa neonatal.
- Recién nacido gravemente enfermo por presentar una o más de las siguientes características: membrana hialina, sepsis, neuroinfección, íleo metabólico o por obstrucción, malformación o malrotación intestinal, gastrosquisis, osteomielitis, neumonía, cardiopatía congénita compleja, tromboembolismo, etc.
- Síndrome de Down y síndrome de Silver-Russell.
- Neonatos que han recibido una transfusión de sangre total, plasma, paquete de eritrocitos o concentrados plaquetarios antes de la realización del tamiz neonatal.
- Con menor frecuencia, cuando existe una tiroides ectópica de volumen relativamente grande o una hipoplasia tiroidea, no se produce la elevación de TSH en los primeros meses o incluso años de vida.
- Disminución de catecolaminas.
- Disminución de la secreción de TSH por:
 - Corticosteroides exógenos.
 - Dopamina exógena.
 - Malnutrición.
- Niveles elevados de citocinas inflamatorias.

En estos casos, si el tamiz neonatal se consideró normal por la falta de elevación de TSH, se debe repetir a las tres semanas de vida extrauterina o, en caso de enfermedades graves, en el momento en el que la enfermedad de base se haya controlado y el

estado de salud sea estable. Si hubo transfusión o exanguíneo-transfusión, el tamiz se debe volver a realizar 3-4 semanas después de ésta.

Falsos positivos de origen exógeno

Puede haber una elevación de TSH no dependiente del funcionamiento de la tiroides, particularmente en pacientes prematuros y pequeños para la edad gestacional o con retraso del crecimiento intrauterino, en las siguientes condiciones^{43,44}:

- Uso de medicamentos que interfieren en las vías dopaminérgicas: metoclopramida, domperidona, dopamina, etc.
- Uso de medicamentos que disminuyen la captación de yodo: litio, perclorato.
- Defectos de la organificación del yodo: anticuerpos antitiroideos maternos, uso de interferón α .
- Medicamentos que aumentan el metabolismo hepático de T4 y T3: fenobarbital, fenitoína, rifampicina, carbamacepina.
- Medicamentos que disminuyen la conversión periférica de T4 a T3: PTU, amiodarona, propranolol, corticoides.
- Medicamentos que alteran el transporte de T4 a T3: estrógenos, tamoxifeno.
- Otros medicamentos: ácido valproico, aminoglutimida, etionamida, sulfonamidas y sulfonilureas.

En cualquiera de estas situaciones, si los valores de T3, T4 y T4 libre se encuentran dentro de límites normales, no se requiere el manejo del paciente. Si se encuentran bajos, debe solicitarse de inmediato la valoración de un endocrinólogo pediátrico para definir la conveniencia de iniciar el manejo sustitutivo con L-tiroxina o mantener una conducta expectativa.

Falsos positivos de origen endógeno

En los pacientes con síndrome de Down es frecuente encontrar hipertirotropinemia con valores de TSH de entre 5 y 15 $\mu\text{U/ml}$ hasta en el 70-80% de casos, pero al mantenerlos en observación sin tratamiento, y

cuando los valores de T4 y T4 libre son normales, se demuestra que no existe bocio ni disfunción tiroidea en el 94.9% de casos, y que cursan con anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa negativos en el 90%, por lo que no requieren tratamiento⁴⁵.

Por ello es importante señalar que para los pacientes con síndrome de Down los valores de referencia de TSH no son los mismos que para la población general, ya que, debido a que existe una ligera insensibilidad a TSH, se consideran como normales valores inferiores a 15 μ U/ml durante toda la vida, y, por lo tanto, elevaciones discretas de TSH (hipertirotropinemia), con valores normales de T4, T4 libre y T3, no se deben confundir con hipotiroidismo subclínico.

CONCLUSIONES

El tamiz neonatal para hipotiroidismo es un método que permite identificar a la mayoría de pacientes con hipotiroidismo congénito; sin embargo, deben descartarse las causas de resultados falsos positivos y falsos negativos al analizar el resultado.

El tamiz neonatal es sólo un estudio para establecer sospecha, por lo que en todos los casos hay que realizar estudios confirmatorios (T4 libre y TSH, agregando o no T3 total, T4 total y tiroglobulina) antes de tomar una conducta terapéutica.

Si los resultados confirmatorios no son absolutamente congruentes, se debe enviar al paciente a un endocrinólogo pediátrico de inmediato.

Si el inicio del tratamiento no se realiza en las dos primeras semanas de vida, existirán alteraciones en la función cognitiva; de ahí la importancia de poder localizar al paciente en la primera semana de vida y realizar los estudios confirmatorios.

En todos los pacientes se deben buscar malformaciones y disfunciones asociadas.

Todos los pacientes requieren un programa de estimulación temprana para garantizar la vigilancia y el diagnóstico oportunos y la resolución de las alteraciones neurológicas, cognitivas y motoras.

BIBLIOGRAFÍA

- Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(2):104-13.
- LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):2959-67.
- Velásquez Arellano A, Vela Amieva M. Adelantándose al daño: el tamiz neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2003;60:102-10.
- Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. [Epidemiology of congenital hypothyroidism in Mexico]. *Salud Publica Mex*. 2004;46(2):141-8.
- Velázquez A, Villarreal M, Galindo M. Newborn genetic screening. The Mexican program. En: Armendarez S, Lisker R, Ebling F, Henderson I, eds. *Human Genetics*. Amsterdam: Excerpta Médica; 1977. p. 214-24.
- Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa A, Vargas H, Robles C. [Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria]. *Salud Publica Mex*. 1994;36(3):249-56.
- Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal, una revolución en la pediatría preventiva. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1998;55:313-5.
- Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles and strategies. *J Med Screen*. 1999;6(2):77-9.
- Tamiz neonatal: detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Secretaría de Salud, 2010. [Internet] Disponible en: www.generoy saludreproductiva.salud.gob.mx.
- Calzada-León R, García CJ. Hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex*. 1996;17:360-3.
- Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Lineamiento técnico. Tamiz neonatal: detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. 1.ª ed. 2007, Secretaría de Salud.
- Vela-Amieva M, Belmont-Martínez L, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009;66:431-9.
- Castilla Peón MF. Congenital hypothyroidism. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72:140-8.
- Ruiz Reyes ML, Calzada-León R, Altamirano BN. Serum thyroglobulin determinations in aplasia and ectopic thyroid tissue in patients with congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 1997;48(Suppl 2):161.
- Calzada-León R, Ruiz Reyes ML, Altamirano BN. Is thyroid scintigraphy necessary to evaluate athyrosis vs ectopic gland in congenital hypothyroidism? *Pediatr Res*. 2001;49(Suppl):153A.
- García M, Calzada-León R, Pérez J, et al. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: differences between athyrosis vs ectopia and delayed vs normal bone age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(1):63-9.
- Altamirano BN, Robles VC, Calzada-León R. Función tiroidea en la etapa prenatal y neonatal. En: Gómez VE, Franco CJ, Pérez HU, Vite RG, eds. *Enfermedades del tiroides*. México: PAC; 2006. p. 193-206.
- Monroy-Santoyo S, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, et al. Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects. *Early Hum Dev*. 2012;88(1):61-4.
- Alvarado-Ruiz GA, Sánchez-Pérez C, Morales E, et al. Ultrasonographic description of the brain cortex and the cingulate sulcus in newborn and infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocr Metab*. 2012;25(1-2):89-96.
- Alcántara-Ortigoza MA, González-Del Angel A, Martínez-Cruz V, et al. Molecular analysis of the PAX8 gene in a sample of Mexican patients with primary congenital hypothyroidism: identification of the recurrent p.Arg31His mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):148-50.
- Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):418-24.
- Altamirano BN, Robles VC, Calzada-León R. Hipotiroidismo congénito. En: Gómez VE, Franco CJ, Pérez HU, Vite RG, eds. *Enfermedades del tiroides*. México: PAC; 2006. p. 207-36.
- Vela M, Aguirre BE, Zamudio AM, Gamboa S. Técnica de la toma de sangre de cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2000;21:252-6.
- Ruiz RML, Calzada-León R, Altamirano BN. Hipotiroidismo congénito. Tomo 2. *Enfermedades de la infancia*. Programa de Actualización Continua en Medicina General. México: Academia Nacional de Medicina; 2013. p. 28-31.

25. Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L. Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*. 2012;33(6):273-8.
26. Olney RS, Moore CA, Ojodu JA, Lindegren ML, Hannon WH. Storage and use of residual dried blood spots from state newborn screening programs. *J Pediatr*. 2006;148(5):618-22.
27. Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, 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.
28. Holtkamp U, Klein J, Sander J, et al. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening. *Clinical Chemistry*. 2008;54(3):602-5.
29. 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.
30. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3068-78.
31. de Graaff LC, Argente J, Veenma DC, Drent ML, Hokken-Koelega AC. PROP1, HESX1, POU1F1, LHX3 and LHX4 mutation and deletion screening and GH1 P89L and IVS3+/-2 mutation screening in a Dutch nationwide cohort of patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(5):363-73.
32. Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(3):117-21.
33. Sánchez C, Mandujano C, Ruiz RML, Calzada-León R. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr*. 2006;73:272-9.
34. Joustra SD, van Trotsenburg AS, Sun Y, et al. IGF51 deficiency syndrome: A newly uncovered endocrinopathy. *Rare Dis*. 2013;1:e24883.
35. Venilde GDT, Gonzalez DAA, Reyna FME, et al. A patient with Allan-Herndon-Dudley syndrome due to a complete deletion of exon 1 on the MCT8 (SLC16A2) gene. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(Suppl 1):244-5.
36. García-de Teresa B, González-Del Angel A, Reyna-Fabián ME, et al. Deletion of exon 1 of the SLC16A2 gene: a common occurrence in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Thyroid*. 2015;25(3):361-7.
37. Knobel M, Medeiros-Neto G. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. *Thyroid*. 2003;13(8):771-801.
38. Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(5):260-3.
39. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, 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.
40. Calzada-León R, Altamirano BN, Ruiz RML. Hipotiroidismo congénito. En: Loredó AA, ed. *Manual de pediatría: procedimientos médico-quirúrgicos*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1999. p. 366-71.
41. Calzada-León R, Altamirano BN, Ruiz RML. Utilidad de la prueba de estimulación con TRH en hipotiroidismo. En: Grupo Mexicano de Consenso en Endocrinología Pediátrica y Academia Mexicana de Pediatría. *Publicaciones Técnicas de la Academia Mexicana de Pediatría*, A.C. 1999. p. 113-22.
42. Calzada-León R, Ruiz RML, Altamirano BN. Hipotiroidismo congénito. En: Misunas AL, ed. *Temas de actualización en endocrinología pediátrica*. Buenos Aires: Hormonal; 1999. p. 13-33.
43. Calzada-León R, Ruiz Reyes ML, Altamirano BN. Bocios. Hipotiroidismo Congénito. En: Dorantes LM, ed. *La glándula tiroidea y sus alteraciones en la infancia y la adolescencia*. PAC-3 de Pediatría. México: Intersistemas; 2004. p. 235-46.
44. Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol*. 2009;26(5):383-5.
45. Claret C, Goday A, Benaiges D, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatric Research* 2013;73:674-8.