

Hipotiroidismo congénito

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

OSWALDO NÚÑEZ ALMACHE*

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito es la principal causa de hipofunción tiroidea, detectable en forma precoz e indudablemente tratable. Se presenta como resultado de alteración o ausencia de la glándula tiroidea con consecuente disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas. El tratamiento consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas. Levotiroxina es el tratamiento de elección durante la lactancia e infancia. Las hormonas tiroideas son necesarias para la vida, en la infancia destacan sus acciones sobre el desarrollo y maduración del sistema nervioso central (SNC) y el crecimiento longitudinal, por lo que, se hace necesario establecer un programa operativo y eficaz de Tamizaje Neonatal con la finalidad de establecer un diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología.

Palabras clave: Hipotiroidismo, tamizaje neonatal, revisión.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism, is the main cause of thyroid hypofunction, early detectable and easy treatable. Result from an alteration or absent thyroid gland with impaired biological activity of thyroid hormones. Levothyroxine is the treatment of choice during infancy and childhood, Thyroid hormones are necessary for intellectual function, neuropsychological development and linear growth. In order to achieve an early diagnosis and success therapeutic approach is necessary to establish an efficacious and national Newborn Screening Program.

Key words: Hypothyroidism, newborn screening, review.

DEFINICIÓN

El hipotiroidismo congénito es resultado de la ausencia o falta de desarrollo de la glándula tiroidea, la destrucción de esta glándula, la falta de estimulación de la tiroidea por la pituitaria y/o de la síntesis defectuosa o anormal de las hormonas tiroideas; como consecuencia se produce una disminución de la actividad biológica de éstas a nivel tisular desde los primeros momentos de la vida (Figura 1).

INCIDENCIA

El hipotiroidismo primario por desarrollo incompleto de la tiroidea es el defecto más común y tiene una incidencia de 1/3 000-4 000 recién nacidos (RN) en los países desarrollados, siendo más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (2:1), lo que se acentúa entre hispanos residentes en USA (3:1). El hipotiroidismo hipotálamo-hipofisiario congénito es poco frecuente con una incidencia



Figura 1. Lactante con signología y confirmación de hipotiroidismo.

* **Pediatra Endocrinólogo. Médico Asistente del Instituto Especializado de Salud del Niño.**

Hipotiroidismo congénito

1/50 000-100 000 RN. La hipotiroxinemia transitoria neonatal (T4 baja, TSH normal) aparece en el 25-50% de los RN pre-término. La incidencia de hipotiroidismo neonatal transitorio (T4 baja, TSH elevada) varía geográficamente en relación a la ingesta de yodo, baja en áreas suficientes en yodo como Norteamérica y Japón: 1/50 000 RN, y más alta en áreas con deficiencia de yodo como Bélgica: 1/600 RN, Alemania central: 1/100 RN, y Sudamérica 1/300 RN. La incidencia de hipotiroidismo congénito transitorio de etiología autoinmune es de 1/30 000 RN. Toda esta información se obtiene de los diversos programas de tamizaje para hipotiroidismo congénito en diversas partes del mundo (1-5). En nuestro país no existe casuística nacional, pero algunas investigaciones dan una incidencia cercana a 1/1 200 RN(6), sospechándose sea mayor en zonas bociógenas (7).

FISIOLOGÍA TIROIDEA

En la Tabla 1 se resume los eventos de maduración del eje tiroideo en el feto y neonato.

La hormona liberadora del Tirotropina (TRH) es un péptido sintetizado en el Hipotálamo y

secretado hacia la Hipófisis (pituitaria) a través del sistema venoso portal. En la pituitaria anterior, la TRH se une a un receptor específico, activando una Proteína G y subsecuentemente a la Fosfolipasa C; estimulando la producción, glicosilación (paso importante para un tiempo de vida media mayor, en circulación), y secreción de Tirotropina (TSH). La TRH es inactivada por una ectopeptidasa específica llamada Piroglutamil aminopeptidasa II presente en la superficie de las células pituitarias.

La TSH actúa sobre la glándula tiroides, uniéndose a su receptor y estimulando la producción de AMPc vía un mecanismo de Proteína G, estimulando el crecimiento glandular y la síntesis de hormona tiroidea; estableciéndose una retroalimentación negativa entre la pituitaria y la tiroides. La liberación de TSH es inhibida en la pituitaria por elevados niveles circulantes de Tiroxina (T4) que es convertida al interior de la pituitaria a Triyodotironina (T3) por la acción de la deydinasa tipo II.

La forma activa de la hormona tiroidea (T3), es producida en tejidos periféricos a partir de la T4 gracias a un proceso de deydinación. La T3 se une a receptores nucleares específicos para mediar la mayoría de sus efectos.

Tabla 1. Maduración del control del sistema tiroideo en el feto y neonato (8-10).

Hecho de maduración	Momentos de aparición	
	Fracción de gestación	Edad de gestación en semanas
Hipotalámico-Hipofisiario		
Síntesis de TRH	<0,3	<12
Síntesis de TSH	<0,3	<12
Respuesta de TSH a TRH	<0,6	20-24
Inhibición por T3 de síntesis y liberación de TSH	<0,65	<26
Inhibición por Dopamina de secreción de TSH	>1,0	>40
Glandula tiroides		
Síntesis de Tiroglobulina	0,2	6-8
Atrapamiento de yoduro	0,2	7-10
Síntesis de T4	0,2	7-10
Sensibilidad de TSH	0,5	20
Autorregulación Tiroidea	1,0	40

Tomado de Fisher, DA.

Hay 4 pasos básicos en la síntesis de la hormona tiroidea :

- **Atrapamiento de Yodo.**- El yodo es activamente transportado al interior de la glándula tiroidea.
- **Organificación.**- La enzima tiroideo-peroxidasa usando tirosina y yodo como sustrato forma yodotirosinas inactivas: 3-monoyodotirosina (MIT) y 3,5-diyodotirosina (DIT). Los residuos tirosina MIT y DIT son incorporados dentro de una proteína soluble llamada Tiroglobulina que es almacenada como coloide en el lumen folicular.
- **Acoplamiento.**- La enzima tiroideo-peroxidasa cataliza el acoplamiento de MIT-DIT para formar T3 y el acoplamiento de DIT-DIT para formar T4.
- **Liberación.**- La proteólisis de la tiroglobulina produce las formas activas de las hormonas T4 y T3, las cuales son secretadas a la sangre.

Aproximadamente el 90% de las hormonas tiroideas secretadas están en la forma de T4 y 10% en la forma de T3. El resto de T3 es producido por deiodinación periférica de T4. La actividad metabólica de estas hormonas están determinada por la cantidad de T3 y T4 libre (0,5% y 0,05% respectivamente), encontrándose el resto ligada a tres principales proteínas: Globulina Ligada a Tiroideas (TBG); transtiretina o Pre-albumina ligadora de tiroxina (TTR o TBPA) y albúmina. La T3 es mucho mas potente que T4. La T3 reversa también es producida por deiodinación de T4, cuando hay estados de hipertiroidismo, esta T3 reversa no es fisiológicamente activa, así que esta conversión periférica en lugar de hacer más activa a la T3 es una compensación metabólica para prevenir el exceso catabólico. Se observan niveles elevados de T3 reversa en enfermedades severas no tiroideas como sepsis, insuficiencia cardiaca congestiva y el gran quemado ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

ETIOLOGÍA

En la Tabla 2 se muestra una clasificación etiológica.

Tabla 2. Etiología.

<p>I. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO: Alteraciones de la glándula tiroidea ^(1,12).</p> <p>A. Permanente</p> <p>1. Disgenesias tiroideas: - Atireosis- Ectopias</p> <p>2. Dishormonogénesis ⁽¹³⁾</p> <p>a. Alteración de la respuesta tiroidea a la TSH.</p> <p>b. Alteración en el atrapamiento de yoduros.</p> <p>c. Alteración en la síntesis de tiroglobulina.</p> <p>d. Alteración en la organificación del yodo.</p> <p>e. Alteración del acoplamiento de yodotirosinas.</p> <p>f. Alteración en la desyodación de las yodotirosinas o deficiencia deshalogenasas.</p> <p>g. Secreción anormal de yodoproteínas</p> <p>h. Defectos en la síntesis de proteínas transportadoras.</p> <p>i. Insensibilidad periférica a las hormonas tiroideas.</p> <p>3. Deficiencia de yodo</p> <p>B. Transitorio</p> <p>1. Exceso de yodo/bociógenos.</p> <p>2. Anticuerpos antitiroideos maternos ⁽⁴⁾.</p> <p>3. Prematuridad.</p> <p>4. Compensado.</p> <p>5. Idiopático.</p>
<p>II. HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO/ TERCARIO ⁽¹⁵⁾</p> <p>A. Deficiencia aislada de TSH o TRH.</p> <p>B. Panhipopituitarismo.</p> <p>C. Displasia septoóptica.</p>
<p>III. HIPOTIROIDISMO ASOCIADO</p> <p>A. Síndrome de Down (tardío).</p> <p>B. Síndrome de Edwards.</p> <p>C. Anomalía de Pierre-Robin.</p> <p>D. Parálisis cerebral.</p> <p>E. Otros.</p>
<p>IV. HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO:</p> <p>Defectos en el sitio de acción hormonal o a nivel del receptor.</p>

CLÍNICA

La sospecha de hipotiroidismo congénito por hallazgos clínicos es muy difícil en los recién nacidos, debido a que presentan pocos o ningún síntoma. En la mayoría de países la sospecha clínica es un recuerdo histórico desde la implementación de los programas de tamizaje neonatal sistemático.

La afectación a órganos y sistemas, en especial el sistema nervioso central (SNC), dependerá de la gravedad del hipotiroidismo y del retardo en la instauración del tratamiento (17).

Características

1. Retardo en el crecimiento y desarrollo.

Existe disminución en la velocidad de crecimiento estatural, con retraso en la maduración biológica (edad ósea). Evidenciándose falta de cierre de las fontanelas, en especial la posterior; retraso en la erupción y recambio de dientes deciduos. El problema de mayor importancia reside en el SNC siendo el retraso mental lo más lamentable de un diagnóstico tardío.

2. Dismorfismo. Por el crecimiento retardado, las proporciones corporales son anormales, observándose una cabeza grande, un cuello corto, segmento superior relativamente largo respecto del segmento inferior corto, semejante a las proporciones de niños muy pequeños. Conforme avanza la edad y el niño no recibe tratamiento, desarrolla una facies caracterizada por mixedema de párpados y labios; frente estrecha, puente nasal plano y macroglosia. La piel es fría, seca, carotínica. marmórea a la exposición al frío; mientras que el cabello es áspero, grueso, de escaso brillo e implantación baja. Por lo general hay hernia umbilical. Estos hallazgos asociados a hipotonía en el lactante suelen confundirse con aquellos observados en el síndrome de Down.

3. Alteraciones funcionales. Ocurren a todo nivel, la respiración ruidosa y voz ronca son debidas al mixedema de mucosas, además es frecuente la pobre succión o hiporexia, la ictericia prolongada y la constipación. En la evaluación neurológica se observa bradipsiquia, mirada indiferente, lentitud en los movimientos y fase de relajación lenta de los reflejos osteotendinosos.

Sin embargo, como lo habíamos señalado anteriormente en el periodo neonatal la mayoría de los niños tiene una apariencia clínica normal y son indistinguibles de los niños normales. Solo

un 5 % de los pacientes atireósicos pueden tener signología (18).

DIAGNÓSTICO

Despistaje neonatal de hipotiroidismo congénito

El objetivo principal de los programas de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito es su detección precoz; así como la pronta instauración de terapia sustitutiva con hormona tiroidea, a fin de evitar el retardo mental y disminuir los costos socioeconómicos propios de la rehabilitación (19-22). El método ideal es la determinación de TSH en papel de filtro, que se utiliza en Europa, Japón y la mayoría de países Latinoamericanos (23-25). Este método no detecta a los niños afectados de deficiencias congénitas de TBG, presente en 1/5 000-1/10 000 RN ni al Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario (1/50 000-1/100 000 RN); sin embargo, en ambos casos no hay retraso mental y no es imprescindible el tamizaje neonatal. En los EEUU se realiza la determinación de T₄ en papel y si ésta es baja, la de TSH, pero de ese modo no se detectan las ectopias tiroideas, las cuales inicialmente pueden presentarse con T₄ normal y TSH elevada. Con cualquiera de los métodos existe la posibilidad de falsos negativos, por lo que ante la mínima sospecha clínica deberá estudiarse la función tiroidea del niño.

La mayoría de métodos recomienda que la muestra de sangre para el tamizaje se tome luego de las 48 horas para evitar encontrar falsos positivos por la elevación fisiológica neonatal de TSH (26). En nuestro medio la casi totalidad de los centros materno infantiles dan alta precoz post-parto, por lo que recomendamos utilizar técnicas que permitan muestreos más precoces. Además, sugerimos disminuir el punto de corte de TSH a 15 mU/ml a fin de evitar los falsos negativos, aún a favor de aumentar el riesgo de falsos positivos, esto debido a que no contamos con programas de tamizaje neonatal a nivel nacional. (Recomendación del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Instituto Especializado de Salud del Niño).

Una TSH superior a 50mU/ml es diagnóstico de hipotiroidismo, cuando la TSH es superior a 15mU/ml, se repetirán las hormonas tiroideas en sangre venosa al inicio de la segunda semana de vida o al final de esta cuando se trate de prematuros, enfermos críticos y partos múltiples. Si es posible se realizará una gammagrafía con I^{123} o Tc^{99} el mismo día del diagnóstico y se repetirá en el momento de la reevaluación diagnóstica, alrededor de los tres años de edad; además es aconsejable realizar una ecografía para valorar la presencia o no de tiroides. Si hay antecedentes que sugieran alteraciones tiroideas en la madre (en general autoinmunes con posibilidad de transferencia de anticuerpos) o en otros hijos, se debe realizar un estudio tiroideo urgente del recién nacido. Es importante objetivar la maduración biológica al momento del nacimiento, por lo cual es recomendable solicitar una radiografía de rodilla y verificar la presencia de la epífisis distal del fémur o núcleo de Beclard, el cual se encuentra presente en todo recién nacido a término. Su ausencia se relaciona con los niveles de T_4 al nacer y con la antigüedad e intensidad del hipotiroidismo, tiempo de afección intrauterina y etiología probable.

Los exámenes y procedimientos auxiliares para confirmar el diagnóstico son (ver Tabla 3):

Tabla 3. Estudios hormonales.

	T4	TSH
Hipotiroidismo Primario	?	?
Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario, o un déficit de TBG	?	N
Hipotiroidismo compensado	N	?
* Hacer estudio Dinámico de la función tiroidea si	?	?
	?	?
	TSH	
Hipotiroidismo primario	???	
Hipotiroidismo Hipofisario	Ausencia de respuesta	
Hipotiroidismo Hipotalámico	?? tardío	

- Determinación sérica de TSH, T4 y de ser posible TBG.

- Radiografía de rodillas en edad neonatal y de pie izquierdo hasta los 2 años.
- Gammagrafía tiroidea (de preferencia con tecnecio 99), con fines de precisión etiológica.

Estudio gammagráfico

El empleo de radioisótopos (tecnecio 99, yodo 123) es útil para localizar tejido tiroideo ectópico y para estudios de correlación estructura-función de la glándula tiroides. De los radioisótopos disponibles, el yodo 131 y el yodo 123 (alto costo dada su producción en ciclotrón) han sido sustituidos por el tecnecio 99m. Debido a la semejanza entre los iones de yodo y tecnecio, este último es atrapado por la tiroides y aunque no llega a ser organificado, permanece el tiempo suficiente en el interior de la glándula para permitir la realización de estudios morfológicos. Su vida media corta, bajo costo, ausencia de emisión beta, excelente emisión de energía gamma, le hacen especialmente útil en patología infantil (ver Tabla 4).

Tabla 4. Captación gammagráfica de la glándula tiroides.

	Captación Gammagrafía
Ectopia Tiroidea	Disminuida y en posición anómala
Atireosis	Ausente
Dishormonogenesis	Bocio o Tiroides con tamaño y posición N

En la Tabla 5 se resume la interpretación de resultados séricos, gammagráficos y génicos de la Dishormonogénesis.

Ecografía tiroidea

Aunque no es útil para medir la función tiroidea, tiene gran importancia porque ofrece una fácil visualización de la localización y anatomía tiroidea (28). Debido a las dificultades técnicas para su realización en el período neonatal es poco útil para el diagnóstico de las disgenesias (ectopias).

Tabla 5.- Dishormonogénesis.

-
- 1 Insensibilidad a la TSH:** (27)
- a) TSH sérica ?
 - b) T3-T4, TG y Captación de I123 ?
 - c) TSH bioensayo. Acción de TSH in vitro.
 - d) Estudio de ADN.
 - e) Gen del receptor en leucocitos.
 - f) Tiroides disminuido o normal.
- 2 Defectos de captación-transporte:**
- a) TSH y TG elevadas.
 - b) T3-T4, Captación de Y123 y DIT disminuidas.
 - c) Discrepancia ecografía-gammagrafía.
 - d) Ausencia de concentración de I-123 o Tc 99 en saliva.
 - e) Normalización de la función tiroidea con yodo.
 - f) Tiroides aumentado o normal.
- 3 Déficit de peroxidasa:**
- a) TSH y TG aumentadas.
 - b) T3-T4 y DIT disminuidas.
 - c) Test de perclorato positivo.
 - d) Tiroides aumentado o normal.
 - e) Captación de I-123 aumentado o normal.
 - f) Estudio DNA gen TPO.
- 4 Defecto síntesis TG:**
- a) TSH aumentada.
 - b) Captación I123 aumentada.
 - c) T3-T4 y TG disminuidas.
 - d) Tiroides aumentado o normal.
 - e) LOMWIOD (yodo histidinas) en orina.
 - f) Estudio DNA gen TG.
- 5 Déficit de tirosina-dexonidasa:**
- a) TSH, TG, Captación de Y123, DIT aumentadas.
 - b) T3-T4 disminuidas.
 - c) Tiroides aumentado o normal.
 - d) Test de perclorato negativo.
 - e) DIT en orina.
 - f) Respuesta al tratamiento con yodo.
-

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse inmediatamente (el mismo día) a la detección del caso y una vez tomadas las muestras de confirmación debido a las acciones de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo cerebral humano. Hay que recordar que el objetivo del tamizaje neonatal del hipotiroidismo es iniciar una terapia sustitutiva lo antes posible, no lograr un diagnóstico etiológico exacto en el momento de la detección.

El fármaco de elección es la L-tiroxina (T₄). La dosis a administrar debe ser tal que se puedan alcanzar niveles de tiroxina sérica normales lo antes posible (29). La dosis inicial recomendada es de 10-15 ug/kg/día en una sola toma. Esta dosis elevará los niveles de T₄ en 1 o 2 semanas muchas veces por encima de nuestro objetivo. Sin embargo, las concentraciones séricas de TSH generalmente permanecen elevadas a pesar de niveles elevados de tiroxina sérica. Un 5-10% de los niños precisarán unos niveles de tiroxina sérica en rango de hipertiroidismo para disminuir la TSH por debajo de 20 U/ml. Aumentar la dosis en tales niños, tratando de normalizar a toda costa el nivel de TSH, supondría una hiperdosificación que puede afectar a la maduración cerebral y producir alteraciones como craneosinostosis.

La edad de inicio del tratamiento debe ser inferior a los 15 días de vida, especialmente en aquellos niños con deficiencia severa de hormona tiroidea. El periodo crítico de tratamiento se extiende durante el primer año de vida y también durante algunas semanas intra-útero. En algunos casos de hipotiroidismo congénito severo, la edad de inicio del tratamiento tiene poca influencia sobre el cociente intelectual posterior; sin embargo, en otros casos de hipotiroidismo congénito severo el cociente intelectual es normal, quizás en relación con la transferencia placentaria de T₄ materna y el aumento de la actividad 5'-desyodinasa cerebral en el feto hipotiroideo.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Los pacientes diagnosticados y tratados precozmente tienen mayores posibilidades de alcanzar un cociente intelectual (CI) normal. Se ha demostrado que la demora en un mes en el inicio del tratamiento produce una pérdida de 5-10 puntos en el coeficiente de desarrollo o intelectual (CD/CI), y cuanto más se retrase el inicio de tratamiento mayores serán las alteraciones neurológicas, siendo el extremo el retardo mental (30-35). Después de comenzar el tratamiento con L-tiroxina, el niño con hipotiroidismo congénito debe mantener

controles clínicos y analíticos frecuentes, se recomienda una segunda exploración a los quince días del diagnóstico, cada mes hasta los seis meses de vida, cada dos meses hasta el año y cada tres meses hasta su reevaluación a los tres años de edad. A partir de entonces cada 6 meses o con más frecuencia si se duda del cumplimiento, se obtienen valores anormales o se modifica la dosis ⁽³⁶⁾. La tendencia actual es mantener niveles altos de T4 en el lactante cuando el desarrollo cerebral se está realizando con rapidez y dosis más reducidas con posterioridad, con TSH normal, puesto que se ha observado una influencia negativa de los niveles de T4 altos y mantenidos en las capacidades de atención, memoria y cálculo. Es de igual importancia la vigilancia de la velocidad de crecimiento y maduración biológica (edad ósea) ⁽⁶⁷⁾.

CONCLUSIÓN

El hipotiroidismo congénito es la principal causa de retardo mental prevenible. Concientes de este hecho la gran mayoría de países han establecido programas de Tamizaje Neonatal con la finalidad de establecer un diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología. Nuestro país es uno de los pocos donde no existen este programa; razón por la cual es el equipo de salud encabezado por el pediatra, el responsable de impulsar la creación de dicho programa, y en tanto mantener un vigilante control del crecimiento y desarrollo que le permita establecer sospechas clínicas individuales para un pronto diagnóstico y tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newborn Screening Quality Assurance Program. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Association of Public Health Laboratories (APHL). 4770 Buford Highway NE, MS/F43, Atlanta, GA 30341-3724.
2. Mayayo E, Puga B, Antón R, Guallar A, Labarta JJ, Ferrández A. «Screening» neonatal del hipotiroidismo congénito primario: Informe del programa del hospital Miguel Servet». *Bol Soc Ar Ped (Zar)* 1993;23(5):145-55.
3. Gruters A, Delange F, Giovanelli G, et al. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. European Society for Pediatric Endocrinology Working Group on Congenital Hypothyroidism. *Horm Res* 1994;41:1-2.
4. Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38:230-5
5. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, et al. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986;10:959-64.
6. Rojas MI, Garmendia F, Solís-Rosas C y col. Detección precoz de Hipotiroidismo Congénito. Encuesta Preliminar. *Diagnóstico* 1984;14:125-9.
7. Pretell E. Desordenes por deficiencia de Yodo (DDI). Generalidades y situación en el Perú. En: MINSa. Situación nutricional del Perú. Lima: MINSa-OPS; 1989.
8. Burrow GN., Fisher Da., Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072-8.
9. Koopdonk - Kool JM., de Vijder JJ., Veenboer GJ et al. Type II and type III delodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;8(6):2154-8.
10. Polk DH., Fisher DA. Fetal and neonatal thyroid physiology. En: Polin RA., Fox WW. Fetal and neonatal physiology. 2a edition. Philadelphia, Pennsylvania. WB Saunders Company 1998;(2):2460-7.
11. Güell Ricardo. Enfermedades del Tiroides en niños y adolescentes. Permanyer Publications; 1998. p. 66-77.
12. Calzada LR, García CJ. Hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex* 1996;17:360-3.
13. De Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Heinrichs C, et al. Thyroid dyshomogenosis: severe hypothyroidism after normal neonatal thyroid stimulating hormone screening. *Acta Paediatr* 1992;81:274-6.
14. Brown RS., Belisario RL., Botero D 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.
15. Vargas F, Ferrández A, Martínez MJ, García A. Hipotiroidie par déficit isolé en TSH. *Arch Fr Pediatr* 1979;36:392.
16. Del Aguila C, Rojas MI y Falen J. Evaluación clínica y diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito. *Diagnóstico* 1992;30(3-4):41-5.
17. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992;17:187-213.
18. Letarte J, Garagorri JM. Congenital hypothyroidism: laboratory and clinical investigation of early detected infants. En: Coliu J, Ducharme JR, Guyda HS (eds.). *Pediatric Endocrinology*, 2nd edition. New York: Raven Press; 1989. p. 449-71.
19. American Academy of Pediatrics and American Thyroid Association. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
20. AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics. American Thyroid Association Committee on Public Health.

- Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: Pautas recomendadas. *Pediatrics* (ed esp) 1993;35(6):346-53.
21. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre B, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999;6:77-9.
 22. Loera-Luna, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velázquez A. Resultados del Programa para la Prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:259-63.
 23. Therrell BL Jr, ed. *Laboratory methods for neonatal screening*. Washington, DC: American Public Health Association; 1993.
 24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Blood collection on filter paper for neonatal screening programs*, 2nd ed; approved standard. Vol 12 no 13. Villanova, PA: NCCLS, 1992. (NCCLS document LA4-A2.)
 25. Velázquez A. Neonatal screening in countries with socioeconomic developmental problems: results of an international inquiry. In Farriaux JP, Dhondt JL eds. *New Horizons in Neonatal Screening*. New York: Elsevier; 1994. p. 301-3.
 26. Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Congenital hypothyroidism screening and the cutoff for thyrotropin measurement: recommendations from the Netherlands. *Am J Public Health* 1993;83:868-71.
 27. Mayayo E. Exploración de la función hipotálamo-hipófiso-tiroidea. En: *Exploraciones Funcionales en Endocrinología Pediátrica*. Audi L (Ed). Ancora SA. Barcelona; 1996. p. 99-119.
 28. Neu A. Tamaño ecográfico del tejido endocrino. En: *Diagnóstico Endocrinológico Funcional en Niños y Adolescentes*. Ranke MB (Ed). Díaz de Santos SA. Madrid, 1993. p. 25-41.
 29. Rodríguez Sánchez MD, Pandilla Esteban ML, González Sicilia IG, Lorenzo Navarro L, Bittini Copano A, Dulín Iñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo congénito. Detección precoz. Diagnóstico y tratamiento. *Act Ped Esp* 1994;52:217-27.
 30. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G: Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992;121:581-4.
 31. Mayayo E, Oyarzábal M, Puga B, Labarta JI, Ferrández A y Grupo de Trabajo del Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Evaluación del cociente de desarrollo (CD)/cociente intelectual (CI) y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito (HC) detectado por screening neonatal. *An Esp Pediatr* 1995;43:128-34.
 32. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;116:27-32.
 33. Toublanc JE, Rives S, Acosta A, et al. Le développement psychomoteur et intellectuel chez 52 enfants atteints d' hypothyroidie congénitale dépistée à la naissance: éléments susceptibles d' influer sur le pronostic. *Arch Fr Pediatr* 1990;47:191-5.
 34. Ilicki A, Larsson A. Psychological development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism: timing and dosage of initial treatment. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:199-200.
 35. Kooistra L, Laane C, Vulsma T, et al. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994;124:903-9.
 36. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 1997;100:E6.
 37. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD, Rovet JF. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990;116:33-7.

Correspondencia:
Dr. Oswaldo Núñez Almache
E-mail: isn-ona2004@yahoo.com