

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO



Grupo de trabajo de cribado neonatal.

Ponencia de cribado poblacional

Diciembre-2020



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD

Elaboración del documento:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública:

Ministerio de Sanidad

Unidad de Programas de Cribado
María Vicenta Labrador Cañadas
Marta Navarro Gómez

Expertos externos

Elena Dulín Íñiguez
María Gema Grau Bolado
María Dolores Rodríguez Arnao
Mercedes Espada Sáenz-Torre

Comunidades y ciudades autónomas

Comunidad autónoma de Andalucía

María Jesús Campos Aguilera
Amalia Suárez Ramos

Comunidad autónoma de Aragón

Yolanda González Irazábal

Principado de Asturias

Eva García Fernández

Comunidad autónoma de Canarias

Carmen Rosa Rodríguez Fernández-Oliva

Comunidad autónoma de Cantabria

Begoña Porras González

Comunidad autónoma de Castilla-La Mancha

Pilar Calatrava Arroyo

Comunidad de Castilla y León

María Teresa Jiménez López
Pedro Ángel Redondo Cardeña
Ana Muñoz Boyero

Comunidad autónoma de Cataluña

Blanca Prats Viedma
Laia Asso Ministral
José Luis Marín Soria

Región de Murcia

Inmaculada González Gallego

Comunidad autónoma de Extremadura

Jesús María Remón Álvarez-Arenas

Comunidad autónoma de Galicia

Ramón Vizoso Villares
Isabel Peña-Rey Lorenzo

Comunidad autónoma de las Islas Baleares

María del Carme Medà Bolunya

Comunidad autónoma de La Rioja

Yolanda Ruiz del Prado
Enrique Ramalle Gómara

Comunidad de Madrid

Sara Santos Sanz
María Dolores Lasheras Carbajo
Amparo Rodríguez Sánchez

Comunidad Foral de Navarra

Nieves Ascunce Elizaga

Comunidad autónoma del País Vasco

Antonio Arraiza Armendáriz
Nerea Ferrero Saiz

Comunitat Valenciana

Dolores Salas Trejo
Pilar Marqués Coloma
Araceli Málaga López

Ministerio de Sanidad-INGESA

María Antonia Blanco Galán

Sociedades científicas

Asociación Española de Errores Congénitos del Metabolismo

Mari Luz Couce Pico

Sociedad Española de Epidemiología

Raquel Zubizarreta Alberdi

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

Daisy Castiñeiras Ramos

Revisión y aprobación del documento

Ponencia de cribado poblacional. Fecha: 2-12-2020

Comisión de Salud Pública. Fecha: 8-04-2021

Este documento será revisado periódicamente en base a nuevas evidencias científicas.

La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización.

Referencia sugerida:

Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Ministerio de Sanidad, 2021.

Edita:

© MINISTERIO DE SANIDAD

CENTRO DE PUBLICACIONES

PASEO DEL PRADO, 18-20. 28014 Madrid

NIPO: 133-21-051-4

<https://cpage.mpr.gob.es/>

Protocolo de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito

Nombre de la enfermedad:

Hipotiroidismo congénito

Abreviatura: **HC**

Clasificación hipotiroidismo congénito permanente:

- **Hipotiroidismo congénito primario**
- **Hipotiroidismo congénito central**

CIE-10: **E03.0**

E03.1

Definición: **hipofunción de la glándula tiroides con una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas debido a una deficiente producción, resistencia a su acción en los tejidos diana o a una alteración en su transporte o metabolismo.**

Prevalencia: **HC primario: 1:2000; HC central: 1:16 000-1:30 000**

Objetivo: **detección precoz, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los recién nacidos con HC con el fin de evitar el posible daño cerebral y las discapacidades asociadas a la enfermedad.**

Síntomas clínicos: **retraso del crecimiento y afectación del desarrollo neurológico. Se considera la causa más frecuente de retraso mental prevenible y tratable.**

Prueba de cribado: **Análisis en sangre en papel de TSH o TSH+T4T en función de la estrategia de cribado.**

Punto de corte en la prueba de cribado: **P99-P99.9**

Diagnóstico:

- **Análisis en sangre venosa: TSH, T4 libre**
- **Pruebas de imagen: gammagrafía**
- **Complementario: anticuerpos antitiroideos (Ac. antiperoxidasa), tiroglobulina, ecografía tiroidea, yoduria**

Tratamiento: **Levo-tiroxina**

Seguimiento: **seguimiento y control de la concentración de TSH y T4L en suero, evaluación del desarrollo, crecimiento y situación cognitiva y neurológica. Se realizará una reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad cuando no sea posible completar la investigación del diagnóstico etiológico en el periodo neonatal.**

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) se caracteriza por una hipofunción de la glándula tiroidea con una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas causada por una producción deficiente, por la resistencia a su acción en los tejidos diana, por una alteración en su transporte o metabolismo (1).

El HC primario, con una incidencia aproximada de 1:2000 recién nacidos, supone el 95 % de los casos y su causa radica en la deficiencia funcional de la glándula tiroidea (2). En su mayoría, los casos de HC primario diagnosticados son clasificados como disgenesias tiroideas suponiendo la ectopia las dos terceras partes (2,3). La etiopatogenia de las disgenesias tiroideas es multifactorial e implica factores genéticos, ambientales e inmunológicos (1).

La estimulación insuficiente de la glándula tiroidea debido al funcionamiento alterado de la hipófisis y/o hipotálamo se conoce como HC central y su incidencia se estima en 1:16 000-1:30 000 recién nacidos (4-6). La mayor parte de los casos detectados se incluyen en un cuadro de deficiencia hipofisaria múltiple (DHM) y frecuentemente se asocian con otras deficiencias hormonales como la insuficiencia suprarrenal (7-10).

En la *tabla 1* se muestran las causas más frecuentes de HC (para una clasificación etiológica ampliada consulte *anexo I*).

Tabla 1. Etiología del Hipotiroidismo congénito

HC permanente:

- **HC primario:** la causa radica en la glándula tiroidea
 - Disgenesia**
 - **Agenesia/atireosis**
 - **Hipoplasia**
 - **Ectopia**
 - Dishormogénesis**
- **HC central:**
 - Hipotiroidismo secundario: trastorno localizado en la hipófisis**
 - Hipotiroidismo terciario: trastorno localizado en el hipotálamo**

HC transitorio:

- **Iatrogénico**
- **Deficiencia de yodo**
- **Prematuridad**
- **Inmunológico**
- **Otros**

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr un desarrollo cerebral normal y un crecimiento óptimo. El cribado del HC ha supuesto uno de los mayores logros en Salud Pública puesto que es considerado la causa más frecuente de retraso mental prevenible y tratable (11). Se ha demostrado que el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del HC hasta el inicio del tratamiento y que un diagnóstico temprano mejora su calidad de vida y evita daños irreversibles. Los recién nacidos que se detectan e inician un tratamiento en los primeros días de vida alcanzan un cociente intelectual normal o casi normal (2).

El cribado de HC se oferta a todos los recién nacidos en España como parte del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud (SNS).

El documento “*Objetivos y requisitos de calidad del Programa de cribado neonatal del SNS*” recoge como objetivo de calidad del programa garantizar que los casos detectados positivos estén en tratamiento antes de que se haya manifestado clínicamente la enfermedad y concretamente antes de los 15 días de vida del recién nacido (12).

Con este documento se pretende definir un marco dentro del SNS que permita abordar en todas las comunidades autónomas (CC. AA.), de manera homogénea y de acuerdo a criterios de calidad, el proceso de cribado del HC tal como establece la *Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización*.

Objetivo

El objetivo del cribado neonatal de HC es realizar la detección precoz de la enfermedad con el fin de establecer su diagnóstico, iniciar el tratamiento y hacer el seguimiento de todos los recién nacidos con HC para evitar el posible daño cerebral y las discapacidades asociadas a la enfermedad.

Proceso de cribado¹

1. Prueba de cribado

La medición de marcadores bioquímicos que se emplean para la detección de HC son la tirotropina (TSH) y/o la tiroxina total (T4T) en la muestra de sangre del talón recogida en papel absorbente homologado (13).

En base a estos marcadores se pueden establecer varias estrategias de cribado:

¹ Ver documento “Requisitos y recomendaciones para el desarrollo del Programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas en el SNS”.

- Medición de TSH como prueba inicial de cribado. Esta estrategia detecta el HC primario pero no permite la detección de HC central (14-17).
- Medición simultánea de TSH y T4T. Esta estrategia permite la detección de HC primario e HC central (8,13).
- Medición inicial de T4T seguido de la medición de TSH si el valor de T4T está por debajo del valor de referencia (13).

Se recomienda utilizar como estrategia de cribado la medición simultánea de TSH y T4T con el objetivo de detectar tanto el HC primario como el HC central (18).

Las CC. AA. que utilicen la estrategia TSH valorarán, en el ámbito de sus competencias y en función de sus modelos organizativos, la adaptación de sus programas a la estrategia TSH+T4T.

2. Técnicas utilizadas para realizar la prueba de cribado

Para la medición de TSH y T4T en sangre en papel existen distintos productos comerciales, basados en métodos de inmunofluorescencia o inmunoenzimáticos, que cumplen con los requisitos de calidad necesarios.

3. Percentil y/o valor analítico para considerar el resultado como positivo/negativo o que requiere solicitud de nueva muestra

Actualmente no existe consenso sobre el establecimiento de un punto de corte de TSH adecuado, no obstante la tendencia general en los programas de cribado ha sido la de reducir dichos límites para mejorar la detección de algunos casos (11,19,20).

Recomendaciones:

- Cada laboratorio debe revisar regularmente su punto de corte, límite de decisión o valor discriminante, para lo que se recomienda establecer un percentil dentro del intervalo P99-P99.9.

Estrategia de cribado de HC primario (TSH)

- Cualquier recién nacido que presente una concentración de TSH en sangre en papel superior al punto de corte establecido y que reúna criterios de actuación inmediata (generalmente con una concentración de TSH superior a 20 $\mu\text{UI/mL}$), se considerará como probable o posible caso positivo y deberá ser examinado inmediatamente en la Unidad de Seguimiento para su diagnóstico diferencial e inicio de tratamiento (14,16,17).

- Cualquier recién nacido que presente una concentración de TSH, en sangre en papel, superior al punto de corte establecido, pero que no reúna criterios de actuación inmediata (generalmente con una concentración de TSH inferior a 20 μ UI/mL de sangre), se solicitará una nueva muestra en papel, asegurándose que dicho proceso se realice en el menor tiempo posible para disponer del resultado de la segunda muestra antes de los 15 días de vida del neonato. Si la concentración de TSH obtenida en la nueva muestra es superior al punto de corte, se remitirá el caso a la Unidad Clínica de Seguimiento para su diagnóstico y tratamiento.
- Se considerará ausencia de enfermedad cuando la concentración de TSH esté por debajo del límite de decisión o valor discriminante establecido.

Estrategia de cribado HC primario e HC central (TSH+T4T)

- Cualquier recién nacido que presente concentraciones de TSH y/o T4T alterados en sangre en papel superior al punto de corte establecido y que reúna criterios de actuación inmediata, se considerará como probable o posible caso positivo y deberá ser examinado inmediatamente en la Unidad de Seguimiento para su diagnóstico diferencial e inicio de tratamiento (14,16,17).
- En aquellos casos que presenten niveles de TSH y/o T4T alterados pero que no reúnan criterios de actuación inmediata, se solicitará una segunda muestra de sangre en papel, asegurándose que dicho proceso se realice en el menor tiempo posible para disponer del resultado de la segunda muestra antes de los 15 días de vida del neonato. Si las concentraciones de TSH y/o T4T obtenidas en la nueva muestra están fuera de los límites de decisión, se remitirá el caso a la Unidad Clínica de Seguimiento para su diagnóstico y tratamiento.
- Se considerará ausencia de enfermedad cuando las concentraciones de TSH y T4T estén dentro de los límites de decisión establecidos.

Se recomienda establecer como límite de decisión un percentil dentro del intervalo P99-P99.9 en la medición de TSH o de TSH+T4T, según la estrategia de cribado utilizada.

Mediciones que se realizan sobre esta segunda muestra

Recomendaciones:

- Estrategia TSH: En los casos en que se ha solicitado segunda muestra se debe realizar la medición de TSH por duplicado (16). Adicionalmente, puede realizarse la medición de T4T en esta segunda muestra.
- Estrategia TSH+T4T: En los casos en que se ha solicitado segunda muestra se debe realizar las mismas mediciones que sobre la primera muestra, TSH y T4T.
- La medición en segunda muestra, por lo general, deben realizarse por duplicado y utilizando para ello los mismos equipos que para la primera muestra.
- La decisión a tomar dependerá de la alteración de los dos marcadores bioquímicos utilizados, aplicando el mismo valor discriminante que en la primera muestra motivó la solicitud de esta segunda.

En todos los casos, se debe garantizar que se cumplan los criterios de calidad y los tiempos de detección para alcanzar el objetivo de que todos los casos positivos estén en tratamiento antes de los 15 días de vida.

Confirmación Diagnóstica

1. Definición de “caso” (confirmado) de hipotiroidismo congénito

Todo aquel recién nacido que presente alteración de las concentraciones de TSH o T4 libre en suero y que requiera tratamiento.

2. Unidades Clínicas de Seguimiento

La confirmación diagnóstica, instauración del tratamiento y seguimiento deben realizarse desde la Unidad Clínica de Seguimiento.

La Unidad Clínica de seguimiento debe cumplir una serie de objetivos y para ello debe contar con una serie de requisitos mínimos (*tabla 2*):

Tabla 2. Objetivos y requisitos de las Unidades Clínicas de Seguimiento (2)

Objetivos:

1. Confirmar el diagnóstico de HC mediante la historia clínica, exploración y datos analíticos (bioquímicos y de imagen) necesarios, con disponibilidad inmediata de resultados.
2. Iniciar el tratamiento urgente (L-Tiroxina) para normalizar la función tiroidea.
3. Lograr desarrollo neurológico y psicomotor y cociente intelectual en límites normales.
4. Diagnosticar la causa (HC permanente/transitorio).
5. Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse.
6. Informar y tranquilizar a la familia.
7. Mantener una información bidireccional con el Centro de detección precoz para poder evaluar los resultados y eficacia del Programa.
8. Establecer una relación directa y desde el primer momento con el Pediatra habitual del niño, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo.

Requisitos:

1. Especialistas en endocrinología y pediatría con experiencia en esta patología y disponibilidad plena.
2. Servicio de bioquímica, determinaciones analíticas de confirmación diagnóstica y controles.
3. Servicio de medicina nuclear (gammagrafía tiroidea inicial urgente).
4. Servicio de radiología (ecografía tiroidea, maduración ósea).
5. Servicio de psicología para evaluaciones.
6. Hospitalización, neonatología.
7. Relación con información bidireccional con el pediatra habitual del niño.
8. Comunicación directa personal con el Centro de detección precoz para evaluar resultados y eficacia del Programa.
9. Relación periódica con la Dirección General de Salud Pública u organismo responsable de la coordinación del programa.
10. Reuniones de Comité de Expertos para evaluar y mejorar los resultados del programa.

Fuente: Rodríguez y col. 2019 (Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica).

3. Pruebas utilizadas en la confirmación diagnóstica de los posibles positivos (en el proceso de cribado) y secuencia de priorización

La confirmación diagnóstica comprende (1,2,14):

- a) Análisis en sangre venosa: concentración sérica de TSH y T4 libre
- b) Pruebas de imagen: gammagrafía tiroidea

Otros estudios a considerar en la confirmación diagnóstica son (1,2,14):

- Anticuerpos antitiroideos (Ac. antiperoxidasa)
- Tiroglobulina
- Ecografía tiroidea
- Estudio de la función auditiva
- Realización de pruebas oftalmológicas

- Anomalías cardiovasculares congénitas
- Yoduria

No es imprescindible el estudio genético como parte de las pruebas diagnósticas aunque es recomendable si existen antecedentes familiares de HC, así como en los casos de dishormonogénesis. También puede ser de interés para establecer mejor el fenotipo-genotipo y optimizar pautas de tratamiento.

Tratamiento

Es fundamental que el tratamiento del HC tenga un inicio precoz, preferentemente dentro de las dos primeras semanas de vida, y en una dosis que mantenga las concentraciones hormonales séricas adecuadas para garantizar un crecimiento adecuado y un desarrollo intelectual, físico y neurocognitivo óptimos.

La Levo-tiroxina es el medicamento de elección para el tratamiento del HC. Debe ser administrada no más tarde de las 2 semanas de vida, de forma inmediata al diagnóstico y generalmente en dosis iniciales de 10-15 µg/kg/día aunque se ajusta en las revisiones periódicas para evitar fases de infra o supradosificación (2,14,15).

Se recomienda iniciar el tratamiento inmediatamente tras la obtención de los resultados de la prueba de cribado y antes de la obtención de los resultados séricos y de pruebas de imagen si la concentración de TSH es superior a 20 mU/L de sangre total o si así lo considera la unidad clínica de seguimiento.

Se recomienda iniciar el tratamiento de inmediato si la concentración sérica de T4 libre es inferior a la normal para la edad, independientemente de la concentración de TSH (15).

Evaluación de resultados en salud

El objetivo del Programa en cuanto a resultados en salud de los casos positivos debe ser lograr un adecuado desarrollo neurológico y psicomotor, un cociente intelectual en límites normales y evitar comorbilidades (2,14).

Variable/s relevante/s en el seguimiento de los casos que se utilizan para evaluar los resultados en salud

Las variables relevantes en el seguimiento de los casos para evaluar resultados en salud son:

- Edad al inicio de tratamiento y de normalización de la función tiroidea.
- El cociente intelectual dentro de los parámetros normales es indicador de resultados en salud.
- Evaluación del desarrollo y crecimiento.

Reevaluación Diagnóstica

El tratamiento del niño detectado a través del Programa de cribado neonatal de HC debe mantenerse sin interrupción durante los 3 primeros años de vida, para asegurar la normofunción tiroidea y el correcto desarrollo cerebral, tanto en los casos permanentes como transitorios (2,14).

En los pacientes con HC primario, se recomienda realizar la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad cuando no sea posible completar la investigación del diagnóstico etiológico en el periodo neonatal. En niños con diagnóstico inicial de agenesia tiroidea o tiroides ectópico no se precisa. Tampoco es necesario efectuar la reevaluación en los pacientes con diagnóstico molecular confirmado de dishormonogénesis tiroidea (2,14).

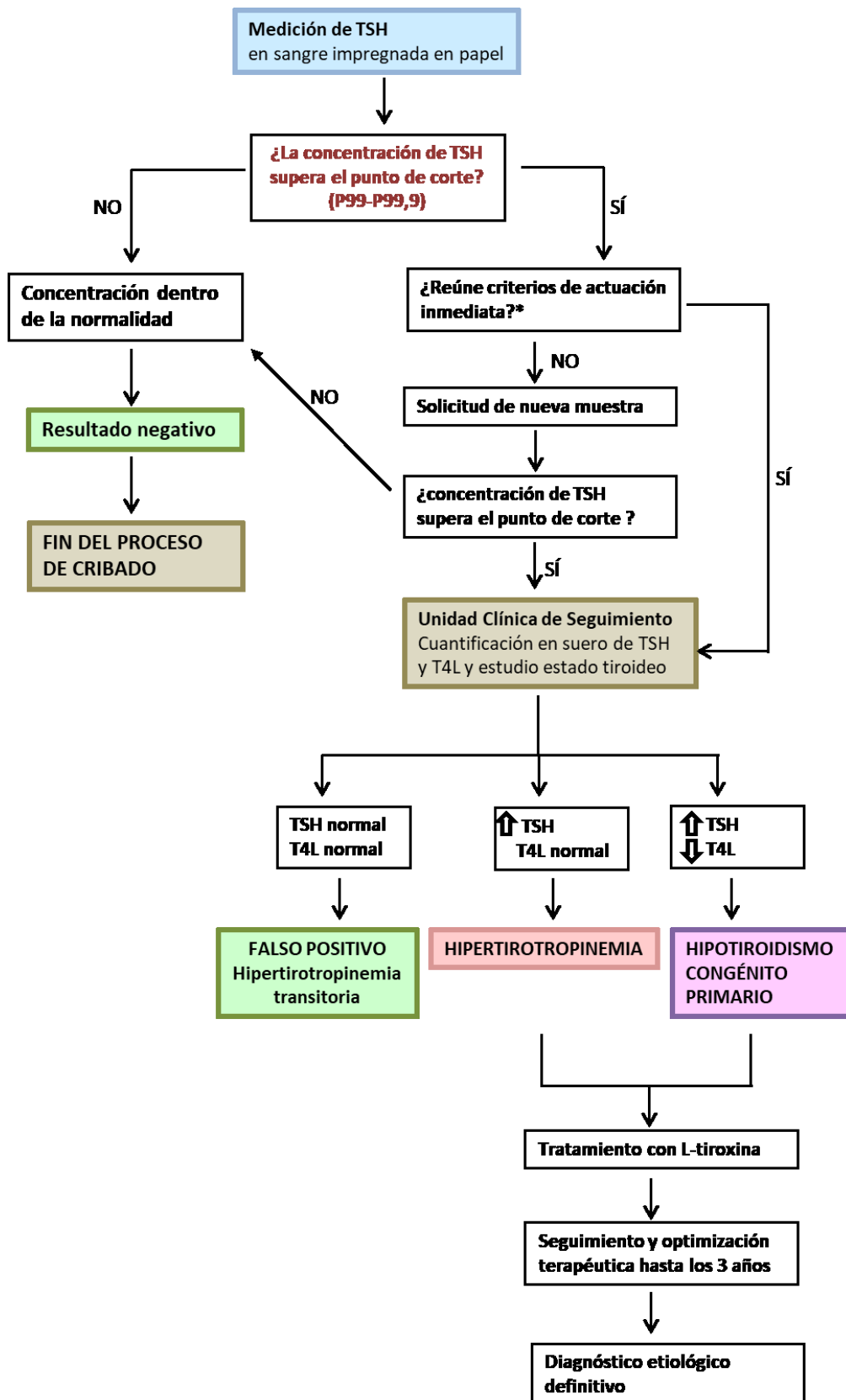
La reevaluación se debe efectuar tras un mes de suspensión del tratamiento con L-Tiroxina, en los niños que mostraron un tiroides ectópico en el periodo neonatal. Los valores elevados de TSH confirman el diagnóstico de HC primario permanente. Con objeto de orientar un defecto de organificación de hormonas tiroideas debe efectuarse una Gammagrafía Tiroidea con I123 y test de descarga con perclorato.

En aquellos casos con dosis de sustitutivas bajas y no modificadas en la etapa de lactante se podrá considerar adelantar la reevaluación (18,21).

Se considera establecido el diagnóstico de hipotiroidismo transitorio cuando en el momento de la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad y tras la interrupción del tratamiento se observan niveles de T4L y TSH séricas normales, con tiroides "*in situ*" (14).

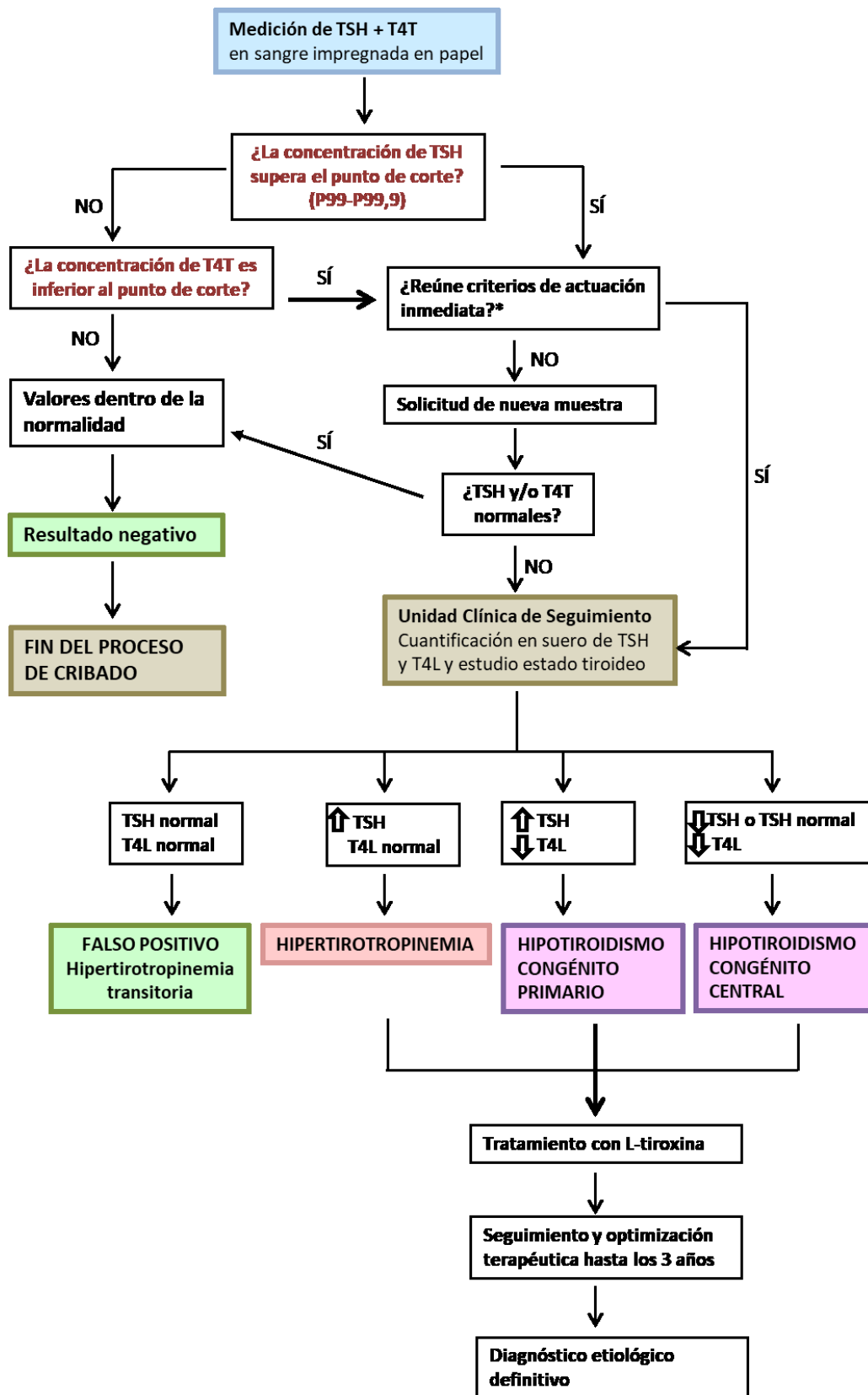
En los pacientes con HC central cuyo diagnóstico etiológico no se haya podido realizar en los tres primeros años de vida se procederá de la misma manera: suspender el tratamiento durante un mes y reevaluar TSH y T4L sérica. Su normalidad indicaría que se trata de un HC central transitorio.

Algoritmo de Cribado del hipotiroidismo congénito primario



*Cuando en el primer análisis se constaten desviaciones importantes de los niveles de TSH, a criterio del coordinador, se considerará un posible positivo y deberá ser derivado directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento a fin de acortar los tiempos de diagnóstico diferencial y tratamiento.

Algoritmo de Cribado del hipotiroidismo congénito primario y central



*Cuando en el primer análisis se constaten desviaciones importantes de las concentraciones de TSH y/o T4T, a criterio del coordinador, se considerará un posible positivo y deberá ser derivado directamente a la Unidad Clínica de Seguimiento a fin de acortar los tiempos de diagnóstico diferencial y tratamiento.

Anexo I. Clasificación etiológica de hipotiroidismo congénito

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO (1,13,14,22-24)		
Causas	Hallazgos	Prevalencia
Hipotiroidismo congénito permanente		
<p>Hipotiroidismo congénito primario: la causa radica en la glándula tiroidea (95 % de los casos, prevalencia aproximada 1:2000): defecto/alteración en la glándula tiroidea.</p> <p style="text-align: center;">↓ T₄ ↑ TSH</p>		
<p>Disgenesia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agenesia o Atireosis • Hipoplasia • Ectopia 	<p>La etiopatogenia de las disgenesias tiroideas es multifactorial, estando implicados factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Aunque casi siempre tienen un carácter esporádico se ha observado incidencia familiar en del 3-4 % de los casos</p> <p>Genes implicados: <i>PAX8</i>, <i>TITF-2 (FOXE1)</i>, <i>TITF-1 (NKX2-1)</i> y <i>NKX2-5</i>.</p>	<p>La disgenesia representa el 80-90 % de los casos de HC primario permanente y con predominio en sexo femenino.</p> <p>La ectopia representa el 60-65 % de las disgenesias</p> <p>La agenesia representa el 35-40 %</p>
Dishormogénesis	<ul style="list-style-type: none"> - Defecto de respuesta o insensibilidad a la TSH (defecto TSH-R, proteína <i>GNAS</i>) - Defecto de captación/Transporte de yodo (gen <i>NIS/SLC5A5</i>) - Defecto de organificación del yodo: tiroperoxidasa (gen <i>TPO</i>), generación de H₂O₂ (gen <i>DUOX2</i> y <i>DUOXA2</i>) - Defecto en la síntesis de tiroglobulina (gen <i>TG</i> y <i>TTF1/NKX2-1</i>) - Defecto de desyodación o alteración del acoplamiento de yodotirosinas (gen <i>IYD/DEHAL1</i>) - Síndrome de Pendred (gen <i>PDS/SLC26A4</i>). - Defectos de factores de transcripción tiroideos (genes <i>TTF1/NKX2-1</i>, <i>TTF2/FOXE1</i>, <i>NKX2-5</i> y <i>PAX8</i>) 	<p>10-20 % de los casos de HC primario permanente.</p> <p>El defecto más común es el defecto de tiroperoxidasa (1:40 000) seguido de del defecto en la síntesis de tiroglobulina</p>
Resistencia a TSH	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones del receptor de TSH - Defecto de proteína G 	< 5 % de los casos de HC primario permanente

Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario o central: defecto/alteración en hipotálamo o hipófisis ↓ T ₄ ↓ / ≈ TSH		
<ul style="list-style-type: none"> Trastorno localizado en la hipófisis (déficit de TSH): hipotiroidismo secundario Trastorno localizado en el hipotálamo (déficit de TRH): hipotiroidismo terciario 	- Genético: βTSH, TRH-R, POUF1, PROP1, PIT1, LHX ₃ , LHX ₄ - Esporádico Las mutaciones bialélicas en βTSH se caracterizan por las manifestaciones típicas de HC primario Se han descrito deficiencia aislada de TSH, panhipopituitarismo, agenesia hipofisaria familiar, ausencia de silla turca Síndrome de deficiencia de IGSF1 (ligado al cromosoma X)	1:16000-1:20000 RN
Resistencia periférica a las hormonas tiroideas: resistencia generalizada de los tejidos a la acción de las H. tiroideas ↑ T ₄ ↑ / ≈ TSH		
Transporte anormal de la H. tiroidea a la célula	Mutaciones en MCT8	Rara
Resistencia a la H. tiroidea	Mutaciones en TRβ	Rara
Hipotiroidismo congénito transitorio		
<ul style="list-style-type: none"> Iatrogénico: exceso de yodo, drogas antitiroideas Déficit de yodo Inmunológico: Ac. Antitiroideas, Ac. TBII Genético: gen DUOX2/THOX2 Recién nacido prematuro Recién nacido de madre hipertiroidea 	↓ T ₄ ↑ TSH (la hipotiroxinemia por prematuridad presenta valores normales o bajos)	El 10 % de los casos La deficiencia de yodo severa es la causa más común en el mundo. La hipotiroxinemia por prematuridad también es considerada una causa común

Bibliografía

1. Mayayo E. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatr (Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza)*. 2011;1:150-65.
2. Rodríguez A, Chueca MJ, Alija M, Ares S, Moreno J, Rodríguez M. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr*. 2019;90(4):250.e1-250.e8.
3. Ford G, LaFranchi S. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28:175-87.
4. van Tijn DA, de Vijlder JJM, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal Detection of Congenital Hypothyroidism of Central Origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3350-9.
5. Rodríguez A, Ruidobro B, Dulín E, Rodríguez MD. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(2):41-8.
6. Kempers MJE, Lanting CI, van Heijst AFJ, van Trotsenburg ASP, Wiedijk BM, de Vijlder JJM, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3370-6.
7. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. The Severity of Congenital Hypothyroidism of Central Origin Should Not Be Underestimated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):E297-300.
8. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect*. 2019;8(2):R44-54.
9. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006;117(6):2290-303.
10. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-37.
11. Rodríguez A, Sanz M, Dulín E, Rodríguez-Arno MD. Cribado neonatal en enfermedades endocrinológicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]*. 2017;(8). Disponible en: <http://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.392>
12. Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal. Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud. 2020;(2):1-18.
13. LaFranchi S. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. Rose BD, ed *UpToDate*. 2004;
14. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. *Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito [Internet]*. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, *avalia-t*; 2008. Disponible en: <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/GPC%20hipotiroidismo.pdf>

15. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
16. UK National Screening Committee. Addition to CHT screening laboratory handbook valid from April 2018 [Internet]. GOV.UK. [citado 28 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/congenital-hypothyroidism-screening-laboratory-handbook/addendum-to-cht-screening-laboratory-handbook>
17. UK National Screening Committee. A Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for congenital hypothyroidism [Internet]. NHS Newborn Blood Spot Screening Programme; 2014. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/753471/Congenital_hypothyroidism_lab_guide.pdf
18. Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus guidelines update. An ENDO-EUROPEAN Network (ERN). Initiative endorsed by the European Society of Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2020;in press.
19. Lain S, Trumpff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):D1-12.
20. Jones JH, Smith S, Dorrian C, Mason A, Shaikh MG. Permanent congenital hypothyroidism with blood spot thyroid stimulating hormone <10 mU/L. *Arch Dis Child.* 2018;103(1):65-7.
21. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early Determinants of Thyroid Function Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. *Thyroid.* 2018;28(8):959-67.
22. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism.* 2ª. Mc Graw Hill Education; 2017.
23. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:17.
24. Targovnik HM, Scheps KG, Rivolta CM. Defects in protein folding in congenital hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;501:110638.