

Hipotiroidismo congénito

GPC2008/01

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Hipotiroidismo congénito

Para citar este documento:

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Guía de Práctica Clínica de Hipotiroidismo Congénito. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008. Serie de Guías de Práctica Clínica: GPC2008/01.

Nota: Esta guía de práctica clínica es un conjunto de recomendaciones realizadas con la intención de servir de ayuda a la hora de tomar decisiones, aunque no es de obligado cumplimiento ni pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales sanitarios.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación de los contenidos. Queda prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión por cualquier medio, sin el permiso expreso de esta Agencia.

Financiación

Esta guía de práctica clínica no ha recibido ningún tipo de financiación externa. Su financiación correspondió íntegramente a la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia y al Servicio Gallego de Salud.

Conflictos de intereses:

Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de intereses.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t.
Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria
Consellería de Sanidad

C/ San Lázaro s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 881 541831 Fax: 881 542854
Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es/>
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es
Depósito legal: C 735-2008
ISBN: 978-84-453-4595-5

INDICE

INDICE	3
PRESENTACIÓN	5
AUTORÍA	7
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES	11
1. Introducción	17
1.1. Justificación de la guía	17
1.2. Objetivos y preguntas para responder	18
1.3. Metodología	20
1.4. Formatos de la guía y disseminación	24
1.5. Monitorización y auditoría	24
1.6. Actualización de la guía	24
2. El hipotiroidismo congénito	25
2.1. Concepto y clasificación	25
2.2. Importancia de la enfermedad	28
2.3. EtNlogía y manejo de la enfermedad	29
3. Prueba de cribado y confirmación diagnóstica	31
3.1. Estrategia de cribado	31
3.2. Toma de muestra en un programa de cribado neonatal	32

3.2.1. Niños prematuros, enfermos críticos, gemelos y otras situaciones especiales	32
3.2.2. Recolección de la muestra	34
3.3. Envío de muestras al laboratorio de cribado neonatal	36
3.4. Unidades en el informe de los valores de TSH: unidades en suero frente a unidades en sangre	36
3.5. Puntos de corte y ajuste de los mismos	36
3.6. Factores que pueden influir en los niveles de TSH y/o hormonas tiroideas	37
3.7. Comunicación de los resultados del cribado	40
3.8. Niños no cribados	40
3.9. Criterios que deberían reunir los laboratorios de cribado de hipotiroidismo congénito	40
3.10. Pruebas a realizar y criterios para establecer la confirmación diagnóstica	41
3.11. Edad óptima y límite para realizar cada una de las pruebas	44
3.12. Papel de la clínica en el diagnóstico	45
3.13. Criterios para establecer el caso como hipotiroidismo permanente	45
4. Tratamiento y seguimiento	47
4.1. Tratamiento	47
4.1.1. Estrategia terapéutica de inicio	48
4.1.2. Momento de la instauración del tratamiento	49
4.1.3. Monitorización y ajuste de la dosis	50
4.1.4. Momento de las determinaciones	51
4.2. Seguimiento	54
4.2.1. Controles a efectuar, edad adecuada para realizarlos y periodicidad	54
4.2.2. Reevaluación diagnóstica	56
4.2.3. Hipotiroidismo transitorio	57
5. La información a los padres	59
6. Indicadores	63
7. Algoritmo	81
GLOSARIO	83
BIBLIOGRAFÍA	85

PRESENTACIÓN

Las normas de buena práctica clínica son un conjunto de condiciones que debe cumplir el profesional para asegurar que está realizando una correcta asistencia sanitaria. La presente guía pretende ser una ayuda para alcanzar una adecuada práctica clínica, asegurar a los profesionales que están realizando una buena asistencia sanitaria, y ayudarlos en la toma de decisiones. Se ha demostrado que las guías de práctica clínica son un instrumento útil para mejorar la efectividad clínica y, en consecuencia, la calidad asistencial al disminuir la heterogeneidad en los criterios de actuación de los profesionales que atienden a este tipo de pacientes.

El hipotiroidismo congénito es un problema importante de salud, ya que es la primera causa de discapacidad psíquica prevenible. Desde la perspectiva epidemiológica, se acepta que existe un caso por cada 3.000-4.000 recién nacidos. Los niños enfermos, gracias al diagnóstico precoz y a un adecuado tratamiento y seguimiento, alcanzarán un desarrollo prácticamente normal.

Esta es la primera guía de práctica clínica sobre hipotiroidismo congénito realizada en España. Para su elaboración se contó con la participación de un equipo multidisciplinar de profesionales que trabajan en diferentes sectores de la sanidad pública gallega. Es un proyecto compartido de la *Dirección General de Salud Pública*, a través del *Servicio de Programas Poblacionales de Cribado* y la *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t)* de la *Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria* que contaron con la colaboración de profesionales de hospitales del *Servicio Gallego de Salud*. Mi más sincero agradecimiento a todos ellos por su trabajo.

M^a José Rubén Vidal
Conseleira de Sanidad



AUTORÍA

GRUPO COORDINADOR (por orden alfabético)

- Alonso Fernández, José Ramón. Químico Especialista en Bñquímica Clínica. Laboratorñ de Metabolopatías. Complejo Hospitalarñ Universitarñ de Santiago.
- Barreiro Conde, Jesús. Pediatra. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Complejo Hospitalarñ Universitarñ de Santiago.
- Castiñeiras Ramos, Daisy. Farmacéutica. Laboratorñ de Metabolopatías. Complejo Hospitalarñ Universitarñ de Santiago.
- Cerdá Mota, Teresa. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicñ de Desarrollo de Sistemas y Evaluación de Tecnologías. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- García Caeiro, Ángela Luz. Médico/Psicóloga. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- González Lestón, Domingo. Pediatra. Unidad de Endocrinología, Complejo Hospitalarñ Universitarñ de Vigo.
- Rey Liste, Mª Teresa. Médico de famªia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Vizoso Vªlares, Ramón. Médico. Servicñ de Programas Poblacñnales de Cribado. Dirección General de Salud Pública. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.

- Zubizarreta Alberdi, Raquel. Médico. Serviciu de Programas Poblacionales de Cribado. Direcci3n General de Salud P3blica. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.

GRUPO ELABORADOR (por orden alfabético)

- Alonso Fern3ndez, Jos3 Ram3n. Químico especialista en Bñquímica Clínica. Laboratoriu de Metabolopatías. Complejo Hospitalariu Universitariu de Santiago.
- Barreiro Conde, Jes3s. Pediatra. Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Complejo Hospitalariu Universitariu de Santiago.
- Cabez3n Vicente, Raquel. Farmac3utica Clínica. Agencia de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Castiñeiras Ramos, Daisy. Farmac3utica. Laboratoriu de Metabolopatías. Complejo Hospitalariu Universitariu de Santiago.
- Cerd3 Mota, Teresa. M3dico Especialista en Medicina Preventiva y Salud P3blica. Serviciu de Desarrollo de Sistemas y Evaluaci3n de Tecnologías. Direcci3n General de Aseguramiento y Planificaci3n Sanitaria. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- García Caeiro, Ángela L. M3dico/Psic3loga. Agencia de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Gonz3lez Lest3n, Domingo. Pediatra. Unidad de Endocrinología, Complejo Hospitalariu Universitariu de Vigo.
- Maceira Rozas, Mª del Carmen. Farmac3utica. Agencia de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Rey Liste, Mª Teresa. M3dico de fam3ia. Agencia de Evaluaci3n de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Vizoso V3lares, Ram3n. M3dico. Serviciu de Programas Poblacionales de Cribado. Direcci3n General de Salud P3blica. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.
- Zubizarreta Alberdi, Raquel. Médico. Serviciu de Programas Poblacionales de Cribado. Direcci3n General de Salud P3blica. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.

GRUPO DE REVISORES EXTERNOS (por orden alfabético)

- Cepedano Dans, Alicia. Pediatra. Unidad de Endocrinología. Complejo Hospitalariu Xeral-Calde de Lugo.
- Dulín Iñiguez, Elena. Laboratoriu de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Serviciu de Bñquímica. Hospital General Universitariu Gregoriu Marañ3n (Madrid).

-
- Mayayo Dehesa, Esteban. Pediatra. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infant² Miguel Servet (Zaragoza).
 - Pombo Arias, Manuel. Catedrático de Pediatría. Jefe de la Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Complejo Hospitalar² Universitario de Santiago.
 - Sánchez Ruiz, Em²ia. Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica de Cataluña (Barcelona).

Documentación

- Mejuto Martí, Teresa. Documentalista. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría.

UE: Unión Europea.

CI: coeficiente intelectual.

DELFIA®: *DissociatĀn Enhancement Lanthanide Fluoroinmunoassay.*

ECAs: ensayos clĀnicos aleatorizados.

ELISA® : *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.*

FT₃: triyodotironina libre (*free triĀdothyronine*).

FT₄: tiroxina libre (*free thyroxine*).

g: gramo.

GPC: guĀa de prĀctica clĀnica.

HC: hipotiroidismo congĀnito.

IM: intramuscular.

IV: intravenoso.

NACB: *NatĀnal Academy of Clinical BĀchemistry.*

NCCLS: *NatĀnal Committee for Clinical Laboratory Standards.*

RIA: radĀn inmunoensayo.

rT₃: triyodotironina reversa.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.*

TBG: globulina fijadora de tiroxina.

TBPA: transtirretina o Pre-albĀmina ligadora de tiroxina.

TgAb: anticuerpos antiglobulina.

Tg: tiroglobulina.

ThOX2: proteĀna oxidasa tiroidea 2.

TRH: *Thyrotropin releasing hormone.*

TSH: hormona tiroestimulante, tirotropina (*Thyroid-Stimulating Hormone*).

T₄: tiroxina (tetrayodotironina).

TT₄: tiroxina total.

T₃: triyodotironina.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

μg: microgramo.

WISC: escala de inteligencia de Wechsler.

WISC-R: escala de inteligencia de Wechsler revisada.

WPPSI: test de Wechsler de inteligencia para preescolares.

Resumen de las recomendaciones

A	B	C	D	Grado de recomendación	<input checked="" type="checkbox"/>	Recomendación por consenso del grupo de trabajo
---	---	---	---	------------------------	-------------------------------------	---

Prueba de cribado y confirmación diagnóstica

Toma de muestra en un programa de cribado neonatal	
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda tomar la muestra de sangre en papel a todos los recién nacidos a partir de las 48 horas de vida, lo antes posible (igualmente en niños prematuros, enfermos críticos y gemelos monocigóticos).
Niños prematuros, enfermos críticos, gemelos y otras situaciones especiales	
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda una segunda toma de muestra entre la 2ª y la 4ª semana de vida en todos los niños prematuros, con peso al nacer inferior a 2500 gramos, enfermos críticos y gemelos.
Recolección de la muestra	
<input checked="" type="checkbox"/>	Las muestras con cantidades insuficientes de sangre pueden dar lugar a resultados falsos negativos.

Unidades en el informe de los valores de TSH: unidades en suero frente a unidades en sangre

<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda que las determinaciones de TSH realizadas en muestras de gotas de sangre se informen en unidades en sangre.
-------------------------------------	---

Puntos de corte y ajuste de los mismos

C	La utilización de puntos de corte basados en la edad permite reducir el número de resultados falsos positivos en el cribado.
D	Un resultado falso positivo en la prueba genera una importante ansiedad en los padres, lo que lleva a una alteración en la relación padres-hijo.

Factores que pueden influir en los niveles de TSH y/o hormonas tiroideas

B	Se recomienda evitar el uso de antisépticos yodados en el período perinatal para evitar la aparición de hipotiroidismo transitorio en el recién nacido.
B	Se recomienda evitar el uso de antisépticos yodados en la mujer lactante para evitar la aparición de hipotiroidismo transitorio en el recién nacido.
D	En caso de que la exposición al yodo sea inevitable (por ejemplo utilización de contrastes yodados), se recomienda la monitorización de la función tiroidea del recién nacido tras la misma.
D	En niños expuestos a dopamina se recomienda también la monitorización de la función tiroidea.
D	En caso de utilización de amiodarona durante el período gestacional y/o la lactancia se recomienda la monitorización de la función tiroidea del recién nacido tanto tiempo como dure la exposición a la misma.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda una vigilancia especial de la exposición a estos factores en niños prematuros y de bajo peso.

Pruebas a realizar y criterios para establecer la confirmación diagnóstica

<input checked="" type="checkbox"/>	La determinación en suero de las concentraciones de FT ₄ y TSH constituye la prueba de elección para confirmar los resultados del cribado de hipotiroidismo congénito.
B	Las pruebas de imagen tiroidea (fundamentalmente la ecografía y la gammagrafía) sirven para establecer la etiología del hipotiroidismo y optimizar el tratamiento.
B	Se recomienda realizar la gammagrafía con I ¹²³ y si no se dispone de él con Tc ⁹⁹ para establecer la etiología de la enfermedad.
B	La ecografía es una prueba útil para determinar la morfología de la glándula tiroidea pero por el momento no puede sustituir la realización de una gammagrafía.
<input checked="" type="checkbox"/>	En el caso de no captación en la gammagrafía, se recomienda realizar ecografía tiroidea para estudiar posibles agenesias.

Edad óptima y límite para realizar cada una de las pruebas

<input checked="" type="checkbox"/>	La gammagrafía tiroidea debe ser realizada antes o durante la primera semana tras el inicio del tratamiento.
<input checked="" type="checkbox"/>	Es preferible posponer el estudio gammagráfico a la reevaluación diagnóstica a los tres años de edad que retrasar el inicio del tratamiento.

Tratamiento

Estrategia terapéutica de inicio

B	Se recomienda una dosis de Levo-tiroxina al inicio del tratamiento de 10 a 15 µg/kg de peso/día.
<input checked="" type="checkbox"/>	El conocimiento de la etiología de la enfermedad nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.
B	No se han encontrado efectos adversos relevantes con la utilización de dosis de inicio de entre 10 y 15 µg/kg/día.

Momento de la instauración del tratamiento

B	Se debe instaurar el tratamiento con Levo-tiroxina lo antes posible, en ningún caso más tarde de las 2 primeras semanas de vida.
<input checked="" type="checkbox"/>	El tratamiento con Levo-tiroxina puede administrarse inmediatamente ante la sospecha de un caso positivo, el mismo día en que se toma la muestra de sangre para la confirmación diagnóstica, antes de disponer de los resultados. Si el caso posteriormente no se confirma se suspende el tratamiento al recibirse los resultados.
<input checked="" type="checkbox"/>	La realización de exámenes complementarios, como la gammagrafía, nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.

Momento de las determinaciones

<input checked="" type="checkbox"/>	Con la administración de un tratamiento adecuado los niveles séricos de FT_4 se deben normalizar en 2 semanas y los de TSH en 1 mes.
<input checked="" type="checkbox"/>	El objetivo de la terapia durante el seguimiento es mantener la TT_4 y FT_4 en la mitad superior del rango de referencia durante el primer año de vida con niveles séricos de TSH en el rango de referencia.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se consideran necesarias las determinaciones séricas frecuentes de FT_4 y TSH. Se propone como protocolo para su realización: <ul style="list-style-type: none"> > a las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento con Levo-tiroxina > cada 1-2 meses durante los primeros 6 meses de vida > cada 2-3 meses hasta el primer año > cada 3-4 meses hasta los 3 años > cada 6 meses hasta que se completa el crecimiento > a intervalos más frecuentes cuando se duda del cumplimiento o cuando se obtienen valores anormales > a las 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de Levo-tiroxina.
<input checked="" type="checkbox"/>	Los análisis se realizarán sin la toma de la medicación previa, que se pospondrá al momento posterior a la extracción de la muestra, manteniendo un intervalo de tiempo mínimo de 12 horas entre la toma del fármaco y la extracción de sangre para el control.
B	La dosis de mantenimiento debe ser adaptada individualmente en función de la clínica, la bioquímica, la maduración ósea, etc.

C	En niños alimentados con leche de soja se debe ajustar la dosis del tratamiento para mantener los niveles séricos hormonales dentro del rango adecuado para su edad.
<input checked="" type="checkbox"/>	El tratamiento debe ser mantenido a lo largo de toda la vida del sujeto, excepto para los casos de hipotiroidismo congénito transitorio.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se debe proporcionar información a los padres acerca de la importancia del cumplimiento terapéutico, asegurándose de que comprenden la información suministrada.

Seguimiento

Controles a efectuar, edad adecuada para realizarlos y periodicidad

C	En el niño con HC se recomienda el estudio de la función auditiva, la realización de pruebas oftalmológicas y la valoración de posibles anomalías cardiovasculares congénitas.
C	La somatometría se debe analizar en cada consulta.
C	En el seguimiento se debe estudiar el desarrollo psicomotor, el entorno familiar, el rendimiento escolar y aspectos conductuales.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda la utilización de baterías y escalas estandarizadas de desarrollo neurológico, de forma específica aquellas de mayor difusión internacional con adaptaciones al país objeto de estudio.
<input checked="" type="checkbox"/>	El impacto del diagnóstico de una enfermedad crónica en un hijo va a generar importantes situaciones de angustia y ansiedad en los padres que deben ser detectadas por el sistema sanitario que, en caso necesario, debe proporcionar el soporte emocional necesario a la familia.

Reevaluación diagnóstica

<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda realizar la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad cuando no fue posible completar la investigación del diagnóstico etiológico en el período neonatal.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se incluyen en la reevaluación diagnóstica a todos los casos de HC, excepto a las ectopias.

Hipotiroidismo transitorio



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 T_4 y TSH séricas normales, con tiroides "in situ".

1 Introducción

1.1. Justificación de la guía

La elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) sobre cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del hipotiroidismo congénito (HC), se justifica, fundamentalmente, por la demanda desde diferentes ámbitos del sistema sanitario implicados en el abordaje de esta patología, entre los que están el nivel asistencial y el propio programa gallego para la detección precoz de enfermedades endocrinas y metabólicas en el período neonatal.

La inexistencia en el momento actual de guías de práctica clínica basadas en el conocimiento científico sobre el HC, que incluyan unas recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible, hace necesario el abordaje de la realización de la guía. Ésta está dirigida tanto a los profesionales sanitarios (equipo de laboratorio de cribado neonatal, endocrinólogos pediátricos, personal de enfermería etc.), como a los padres de los pacientes, pues se incluye en la misma un apartado de información dirigida a ellos.

Podría estar también justificada desde el derecho de los pacientes a una asistencia de calidad científica y humana, derecho que se materializa, en los aspectos relacionados con la calidad científica, en la obligación de los profesionales y los sistemas sanitarios de ofertar a los pacientes los

métodos diagnósticos y terapéuticos adecuados, según lo que se considere en el momento una buena práctica (basada en el mejor conocimiento científico disponible) y con el objetivo final de buscar siempre el mejor beneficio para el paciente.

El HC es el prototipo de enfermedad que demuestra la necesidad y utilidad de una guía, ya que constituye una de las causas más conocidas de discapacidad psíquica, si no se instaura un tratamiento precoz. Se plantea la necesidad de desarrollar una GPC que permita disminuir la heterogeneidad en los criterios de actuación del equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes y, a la vez, un abordaje protocolizado de los mismos.

En esta guía se abordan los cuatro grandes apartados relacionados con el hipotiroidismo congénito: el cribado, la confirmación diagnóstica, el tratamiento y el seguimiento. Sus destinatarios finales serán tanto el personal de enfermería encargado de la toma de muestra, el personal de laboratorio de cribado neonatal, pediatras encargados de la confirmación diagnóstica y del tratamiento y seguimiento del niño con HC. Será de interés también para el psicólogo encargado de la valoración del niño.

1.2. Objetivos y preguntas para responder

El objetivo principal de esta guía es establecer una serie de recomendaciones acerca del propio proceso de cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el HC, así como de los indicadores de resultados. Este objetivo es significativo dado que las hormonas tiroideas son de una importancia crítica para el crecimiento físico y el desarrollo mental en los niños. La detección, diagnóstico e inicio del tratamiento dentro de las primeras semanas de vida es fundamental, junto a consultas regulares, para prevenir la discapacidad psíquica. El amplio ámbito de esta GPC comporta la identificación de dos poblaciones diana: 1) todos los recién nacidos a los que se aplica el cribado neonatal (cribado, confirmación diagnóstica e indicadores de resultado) y 2) todos los recién nacidos, y posteriormente niños, diagnosticados de HC (tratamiento, seguimiento e indicadores de resultado).

Preguntas para responder

Prueba de cribado

- > ¿Cuál es el momento idóneo para la toma de la muestra de sangre en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito primario? ¿Cuál debe ser la actitud ante un niño prematuro?
- > ¿Cuál debe ser el punto de corte de los niveles de hormona tiroestimulante (TSH) más apropiado para minimizar el número de falsos positivos y negativos de la prueba de cribado? ¿Deben ajustarse los puntos de corte en función de algún factor, como por ejemplo, peso del recién nacido, edad en el momento de la recogida de la muestra, etc.?
- > ¿Qué factores pueden alterar los niveles de TSH y por tanto influir en los resultados de la prueba de cribado?

Confirmación diagnóstica

- > ¿Cuáles serían las pruebas a realizar para establecer la confirmación diagnóstica del recién nacido? ¿Cuál es la edad óptima y límite para llevar a cabo cada una de ellas?
- > ¿Cuál es el papel de la clínica en el diagnóstico del hipotiroidismo congénito?
- > ¿En función de qué criterios se debe establecer la confirmación diagnóstica?

Tratamiento

- > ¿Cuál sería la estrategia terapéutica de inicio? ¿En qué momento debe instaurarse el tratamiento?
- > ¿Cuál es la pauta de tratamiento más adecuada durante el seguimiento y en función de qué parámetros debe ser ajustada?

Seguimiento

- > ¿Cuáles son los controles mínimos a efectuar durante el período de seguimiento? ¿Cuál debe ser su periodicidad y a qué edad deben realizarse?
- > ¿Cuál es la edad idónea para realizar la reevaluación diagnóstica?
- > ¿Cuándo y en función de qué parámetros establecemos el caso como “Hipotiroidismo transitorio”?

Indicadores de resultados

- > ¿Cuáles serían los indicadores de resultados más apropiados para determinar el éxito del programa?

1.3. Metodología

Los **grupos de trabajo** que contribuyeron a la elaboración de esta guía fueron los siguientes:

- > **Grupo coordinador:** integrado por técnicos de la *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*, representantes del *Programa Galego de Detección Precoz de Metabopatías Conxénitas*, y clínicos (con formación y experiencia en el tema de estudio y en diseño metodológico). Sus funciones fueron: coordinar el proyecto y dar soporte al grupo de trabajo, establecer el alcance y objetivos de la guía, formular las preguntas clínicas de la guía, establecer el grupo de expertos para el desarrollo de la guía y coordinarlos, elaborar el cronograma y planificar las reuniones y supervisar los resultados de la revisión sistemática de la evidencia científica.
- > **Grupo de elaboración de la guía:** formado por once miembros. En él están representados todos los grupos profesionales relevantes para el tema a tratar: metodólogos, documentalistas, clínicos, personal de laboratorio etc. Las funciones de este grupo, entre otras, fueron: revisar el alcance y objetivos de la guía planteados por el grupo coordinador, realizar la revisión sistemática y elaborar las recomendaciones de la guía.
- > **Grupo de revisores externos:** formado por expertos en el área clínica, y en metodología. Su función principal es revisar el borrador del documento final.

La **metodología** empleada en la realización de esta guía de práctica clínica ha sido la propuesta por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [1], con los siguientes pasos:

- > Búsqueda de la evidencia.
- > Síntesis y evaluación de la misma.
- > Formulación de recomendaciones.
- > Clasificación de la evidencia y graduación de las recomendaciones.

La búsqueda de literatura científica para dar respuesta a las preguntas de la guía abarcó, inicialmente, desde el año 1990 hasta el mes de marzo de 2005, con actualizaciones posteriores en abril de 2006 y en

noviembre 2007. La búsqueda se efectuó en páginas específicas de guías de práctica clínica como, NGC (*National Guidelines Clearinghouse*), NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), GPC INFOBASE, SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), entre otras. Se buscó información asimismo en las principales bases de datos bibliográficas: Medline (PubMed), Embase (*Search for Primary Literature*), HTA (*Health Technology Assessment*), DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NHS EED (*Economic Evaluation Database of the National Health Service*), colaboración COCHRANE; entre otras. Se realizó también una búsqueda general en Internet mediante diferentes motores de búsqueda, y se revisaron páginas de diferentes organizaciones nacionales e internacionales, sociedades científicas, etc. Por último, se procedió a la revisión de las referencias bibliográficas recogidas en los artículos incluidos.

Las estrategias de las búsquedas bibliográficas se recogen en los anexos de este documento, disponibles en la página web de avalia-t (<http://avalia-t.sergas.es>).

Una vez realizadas las búsquedas bibliográficas, se procedió a la lectura de los resúmenes de los artículos recuperados, y se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión especificados previamente en función de las preguntas a responder. Son criterios relativos al diseño del estudio, población de estudio, medidas de resultado e idioma (ver Anexos). La selección de los estudios a incluir se llevó a cabo por dos revisores de forma independiente.

Para la extracción de los datos aportados en los artículos se empleó un formulario diseñado específicamente para tal fin. Dicha extracción, así como su posterior análisis, se llevó a cabo por, al menos, dos revisores de forma independiente. La información se sintetizó en las correspondientes tablas de evidencia (ver Anexos).

Para la clasificación de los niveles de evidencia y el establecimiento de los grados de las recomendaciones de esta guía se ha utilizado la clasificación del SIGN 50 [1] (tabla I) excepto para las preguntas referidas a pruebas diagnósticas para las que se empleó la clasificación de Oxford [2] para estudios diagnósticos (tabla II).

Cuando no existía información que permitiera confirmar un nivel de evidencia sobre un aspecto determinado, o se tratara de aspectos organizativos o logísticos, la recomendación se estableció por consenso basado en la experiencia del grupo de elaboración de la guía, y se marca con el símbolo ☑.

Tabla I. Niveles de evidencia y grados de recomendación, SIGN 50 [1]

Niveles de evidencia	
1 ⁺⁺	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorios (ECAs) o ECA con riesgo de sesgos muy bajo.
1 ⁺	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos bajo.
1	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con riesgo de sesgos alto.
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos-controles. Estudios de cohortes o casos-controles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal.
2 ⁺	Estudios de cohortes y casos-controles bien realizados y con riesgo de sesgos bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal.
2	Estudios de cohortes y casos-controles con riesgo de sesgos alto y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (ej. serie de casos).
4	Opinión de expertos.
Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ⁺⁺ ó 1 ⁺ .
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ .

D	Evidencia de nivel 3 ó 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.
<input checked="" type="checkbox"/>	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo de trabajo de la guía.

Tabla II. Estudios de diagnóstico. Niveles de evidencia y grados de recomendación, Oxford [2]

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Fuente
A Extremadamente recomendable.	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
	1b	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
	1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”).
B Recomendación favorable.	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
	2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad.
	2c	“Outcomes research”, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudio caso-control.
C Recomendación favorable, pero no concluyente.	4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D No se recomienda ni se desaprueba.	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, “bench research” o “first principles”.

1.4. Formatos de la guía y diseminación

Esta Guía se edita en formato electrónico y papel.

En la página web de avalia-t (<http://avalia-t.sergas.es>) existe un documento de anexos donde se detalla la metodología empleada, las estrategias de búsqueda bibliográfica, las tablas de evidencia y otra información que los autores consideraron que podría ser de interés.

La guía en formato papel se enviará a todas aquellas instituciones relacionadas con el tema objeto de la guía: Laboratorios de Cribado de Metabolopatías, Sociedades Científicas, Hospitales de la Red del *Servicio Gallego de Salud*.

Además, en los meses posteriores a su publicación, se realizará un proceso de información del contenido de la guía a todos los ámbitos asistenciales de Galicia.

1.5. Monitorización y auditoría

La monitorización se realizará mediante unos indicadores para registrar la implantación de la GPC, así como la calidad del cribado de los recién nacidos y de la atención al niño hipotiroideo diagnosticado a través del mismo.

1.6. Actualización de la guía

La guía debe ser actualizada a los 2 años de su publicación. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia será la encargada de la coordinación de dicha actualización y de la realización periódica de búsquedas bibliográficas para comprobar el estado del conocimiento científico por si hubiese nuevo conocimiento que hiciese necesaria la modificación de alguna de las recomendaciones establecidas en la guía. De cualquier cambio en la guía se dejará constancia en la página web de avalia-t.

2 El hipotiroidismo congénito

2.1. Concepto y clasificación

Se define el hipotiroidismo como la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por una producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana, alteración de su transporte o de su metabolismo [3-5].

El hipotiroidismo puede ser debido a causas prenatales (congénito) o postnatales (adquirido), sin embargo desde un punto de vista operacional e independiente de la etiología, se puede considerar que el HC es el fallo tiroideo detectado en el cribado neonatal, y el adquirido aquel que no se detecta en el mismo [6].

En base al concepto de su definición, el hipotiroidismo se puede dividir en dos grandes grupos [5] :

- A) Hipotiroidismo por disminución de la producción hormonal.: En función de la localización del trastorno causal se clasifica en:
 - 1) Primario o tiroideo, cuando la causa radica en la propia glándula tiroidea (Tabla III).

Tabla III: Hipotiroidismo por disminución de la producción hormonal. HC primar² (Tiroideo)

Permanente: Disgenesias tiroideas: Agenesia, Hipoplasia, Ectopia	Esporádicas	
	Genéticas (excepcionales): genes: TSH-R, TTF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1.	
	Dishormonogénesis: Hereditarias (AR)	
	Insensibilidad a la TSH: genes: TSH-R, prot. Gs α (PHP Ia) (PHP Ib)	
	Defectos captación-transporte de yodo: gen NIS/S2C5A5.	
	Defectos organización del yodo:	Defectos tiroperoxidasa: gen TPO
		Defectos sistema generador H ₂ O ₂ : gen DUOX2 / THOX 2
	Defectos síntesis de tiroglobulina (Tg): gen Tg. Expresión reducida TTF1	
	Síndrome de Pendred: gen PDS/SLC26A4.	
	Defectos de desyodación: gen DEHAL 1	
Transitorio	Iatrogeno	Exceso de yodo
		Drogas anti tiroideas
	Déficit de yodo	
	Inmunológico	Ac. anti tiroideos
		Ac TBII
	Genético: gen DUOX2 / THOX ₂	

Fuente: E Mayayo, (en prensa) [5].

- 2) Hipotálamo-hipofisario o central, cuando el trastorno está localizado en la hipófisis (déficit de TSH) en cuyo caso se denomina hipotiroidismo secundario, o en el hipotálamo (déficit de TRH) conociéndose como hipotiroidismo terciario. A su vez, el hipotiroidismo puede ser esporádico o hereditario, y bajo el punto de vista evolutivo, permanente o transitorio (Tabla IV).

Tabla IV: HC. Hipotálamo-Hipofisar² (Central)

Permanente:	Déficit de TRH: Esporádico		
	Deficiencia aislada de TSH	Esporádica	
		Genética (genes)	TRH-R, subunidad β TSH
	Panhipopituitarismo	Esporádico	
		Genético (genes)	POUF1
PROP1			TSH, GH, PRL, LH, FSH
LHX ₃			TSH, GH, PRL, LH, FSH
LHX ₄	TSH, GH, PRL, LH, FSH, ACTH		
Transitorio	Recién nacido prematuro		
	Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con E. Graves		

Fuente: E Mayayo, (en prensa) [5].

B) Síndromes de sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas. Bajo este amplio término se engloba a aquellas entidades en las que la producción de hormonas tiroideas no está disminuida sino que está reducida su sensibilidad. A este grupo pertenece:

- 1) El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: gen TR β , para el que se sigue restringiendo el término “resistencia”.
- 2) Defecto del transporte celular de las hormonas tiroideas: gen MCT8.
- 3) Defecto del metabolismo de las hormonas tiroideas: gen SECISBP2.

2.2. Importancia de la enfermedad

El hipotiroidismo es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría y, a su vez, es la primera causa de discapacidad psíquica prevenible, ya que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral actuando tanto en el período prenatal como postnatal [7]. Este hecho, junto con el bajo porcentaje de niños que presentan sintomatología clínica en el período neonatal, obliga a su detección sistemática mediante cribado neonatal para poder instaurar el tratamiento con la mayor premura posible y evitar así la discapacidad psíquica.

La determinación de Tirotropina (TSH) en papel entre el segundo y el tercer día de vida como prueba de cribado, es la más extendida y se usa en la actualidad en los programas de Europa, Japón, Australia y algunos estados de Norteamérica.

En España la detección precoz de HC se puso en marcha en el año 1978 [8]. En la actualidad está implantado en la totalidad de las Comunidades Autónomas. El porcentaje de cobertura fue aumentando progresivamente, alcanzando, según los datos disponibles, el 96,7% en el año 1989 [9] y un 99,9% en el año 2003. La incidencia del HC se estima de un caso por cada 3.000-4.000 recién nacidos. En España se dispone de datos de la detección desde los inicios de los programas hasta el año 2006 (tabla V) [10].

Tabla V: Detección de HC. Datos desde el inicio² de los programas hasta el año 2006

Año	Recién Nacidos Analizados	Casos HC Detectados	Casos HC Permanentes	Casos HC Transitorios
Inicio - 1992 Incidencia	4.325.431	1.486 1: 2.910		
1993 - 2006 Incidencia	5.678.047	2.807 1: 2.022	2.298 1: 2.470	509 1: 11.155
Inicio - 2006 Incidencia Global	10.003.478	4.293 1: 2.330		

Tomada de: Asociación Española de Cribado Neonatal (aecne), 2008 [10].

En nuestro país la detección precoz de HC, se lleva a cabo en los 21 centros de cribado existentes mediante la medición de la TSH, utilizando dos métodos analíticos: inmunofluorescencia resuelta en el tiempo (DELFIA® :

Dissociation Enhancement Lanthanide Fluoroimmunoassay) en 20 centros y ensayo inmunoenzimático (ELISA® : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) en uno [10]. El punto de corte, está establecido en $\geq 10 \mu\text{UI/ml}$ en sangre. Algún centro realiza la medición de tiroxina (T_4), en la misma muestra, cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido, utilizando técnicas de radioinmunoensayo (RIA) o inmunofluorescencia resuelto en el tiempo (DELFIA®) [11].

En España los programas de cribado neonatal permiten diagnosticar el HC primario, pero no se detectan: los hipotiroidismos hipotalamo-hipofisarios, los déficits congénitos de tiroglobulina (Tg), ni las elevaciones tardías de TSH.

2.3. Etiología y manejo de la enfermedad

La etiología más frecuente del HC en España es la ectopia (40,3%), seguida de la agenesia (36,7%), dishormonogénesis (11,8%) e hipoplasia (3,4%). Es importante señalar que todo hipotiroidismo primario permanente con tiroides “in situ” es compatible con una dishormonogénesis [12].

El seguimiento del niño detectado por el cribado neonatal comprende: la confirmación diagnóstica [12, 13], la instauración del tratamiento [9, 12, 14], la reevaluación diagnóstica a los tres años de edad [9, 12, 14], el control evolutivo [9, 12], y la evaluación periódica de los resultados [12].

La detección precoz y el diagnóstico son sólo las fases iniciales en el manejo de los niños con HC. La monitorización frecuente del crecimiento y el desarrollo del niño, las concentraciones séricas de T_4 o FT_4 y TSH con el tratamiento con Levo-tiroxina son esenciales para asegurar un resultado adecuado [15]. La finalidad principal del cribado del HC es el inicio precoz del tratamiento, prevenir frente al diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Las hormonas tiroideas intervienen de forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central, su defecto va a provocar alteraciones en la mielinización, migración y diferenciación neuronal que van a provocar discapacidad psíquica y en algunos casos alteraciones neurológicas irreversibles [16]. El tratamiento del hipotiroidismo consiste en reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas (tratamiento hormonal sustitutivo) [17].

La glándula tiroidea produce T_4 y triyodotironina (T_3), mecanismo regulado por la tirotrófina hipofisaria (TSH). La T_3 y la T_4 se almacenan en el folículo tiroideo, en la molécula de tiroglobulina y tras su liberación al torrente circulatorio se transportan unidas a proteínas (globulina fijadora de tiroxina (TBG), albúmina, transtiretina o pre-albumina ligadora de tiroxina (TBPA)). El porcentaje circulante libre de las hormonas es escaso. La hormona activa es la T_3 que, salvo en un 10% que proviene de la secreción directa

tiroidea, es producida por la desyodación periférica de la T_4 circulante, según las necesidades locales de cada tejido [16-18].

En España se dispone de Levo-tiroxina sódica en comprimidos de (25, 50, 75 100, 125, 150, 175, y 200 μgr), en los que el excipiente es lactosa¹. También existe un formato de gotas (1 gota = 5 μgr), pero este es un medicamento de importación.

La absorción es por vía digestiva, y se produce un aumento rápido de los niveles de T_4 libre circulante a las 1-6 horas de la administración del tratamiento [17].

Se dispone de Levo-tiroxina sódica en viales de 500 μg para uso parenteral (intramuscular (IM), intravenoso (IV)). Ut²izable en casos de vómitos o intolerancia digestiva, a dosis de 80-100 μg las ut²izadas por vía oral, cada 24 horas, d²uida en suero salino fisiológico al 9% y rechazando el preparado no ut²izado [17].

La administración exógena de Levo-tiroxina a pacientes con HC aumenta los niveles circulantes de FT_4 en un 30% de la basal a las 5 horas de su administración, y los valores de TSH descienden un 40% a las 6 horas [17].

1 http://www.vademecum.medicom.es/principiNs_activos.cfm.

3 Prueba de cribado y confirmación diagnóstica

3.1. Estrategia de cribado

Existen dos posibles estrategias para el cribado neonatal del HC: una detección primaria de TSH y otra de T_4 . Cada vez más programas de cribado utilizan un método combinado de determinación primaria de TSH y T_4 , ésta es considerada la estrategia de cribado ideal por la Academia Americana de Pediatría (AAP) [19].

La estrategia utilizada en España es la determinación primaria de TSH. Para la *European Society for Paediatric Endocrinology* el test de TSH es lo suficientemente sensible para distinguir entre niños normales y niños hipotiroideos. Con esta estrategia la necesidad de repetir la prueba es baja pues la tasa de rellamada es aproximadamente del 0,05% [19, 20], lo que viene a suponer que por cada caso detectado serán rellamados dos niños [19]. La sensibilidad de los métodos de TSH para el HC primario es del 97,5% y la especificidad del 99% [20].

El cribado con TSH tiene ventajas sobre el cribado con T_4 en áreas con deficiencia de yodo ya que en estas zonas los niños tienen una mayor frecuencia de niveles elevados de TSH debido a su mayor susceptibilidad a los efectos de esa deficiencia [21].

En la actualidad hay muy poca diferencia de costes entre los reactivos para TSH y T_4 .

3.2. Toma de muestra en un programa de cribado neonatal

Para el cribado del HC el momento idóneo para la toma de la muestra se sitúa entre las 48 horas y el 4º día de vida ya que en las primeras 24 horas de vida se produce una elevación fisiológica de los niveles de TSH, posiblemente en respuesta a la exposición al frío, que puede dar lugar a un número elevado de falsos positivos [14, 19, 21, 22]. No se recomienda demorar el cribado más allá del 4º día de vida para conseguir un inicio de tratamiento lo más precoz posible pues éste es uno de los factores determinantes del desarrollo intelectual posterior del niño hipotiroideo [7, 20, 23].

Existen algunos programas que recogen dos muestras de forma rutinaria. Estos programas informan que el 10% de los niños afectados se diagnosticaron en una segunda muestra. Según la AAP 2006 la incidencia adicional de HC basado en un segundo cribado a las dos semanas de vida es de aproximadamente 1 por cada 30.000 recién nacidos y suelen ser niños de bajo o muy bajo peso. Se desconoce si estos casos son únicamente hipotiroidismos transitorios [19].



Se recomienda tomar la muestra de sangre en papel a todos los recién nacidos a partir de las 48 horas de vida, lo antes posible (igualmente en niños prematuros, enfermos críticos y gemelos monocigóticos).

3.2.1. Niños prematuros, enfermos críticos, gemelos y otras situaciones especiales

Muchos de los niños prematuros presentan una etapa con concentraciones bajas de FT_4 , que no se acompañan de una elevación de las concentraciones de TSH, lo que se conoce como hipotiroxinemia de la prematuridad. Estas alteraciones son más frecuentes en los primeros días o semanas de vida, siendo más prevalente y con posibles secuelas más graves en los niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación y en niños con bajo peso al nacer [24].

La hipotiroxinemia transitoria de los niños prematuros se caracteriza por un descenso de las concentraciones de tiroxina a los ≥ 7 -10 días de vida y se encuentra en el 35% de los prematuros. Esta cifra se eleva a un 50% en los niños nacidos con menos de 30 semanas de gestación. En la mayoría de los casos se normaliza espontáneamente a las 6-8 semanas [24].

La hipotiroxinemia asociada a la prematuridad, y el hipotiroidismo transitorio (que en muchos casos aparece como consecuencia de intervenciones diversas a las que se ha sometido al niño, después de realizada la toma de muestra del cribado inicial), pueden producir alteraciones en el desarrollo psicomotor. Por ello se recomienda el seguimiento continuado de los niños prematuros [24].

El tratamiento sustitutivo debe reservarse a pacientes con una situación de hipotiroidismo verdadero. Las características de la “fisiología” de la función tiroidea en el prematuro imponen basar este diagnóstico en la determinación paralela de TSH y de FT₄ con investigación sistemática de factores susceptibles de acentuar el hipotiroidismo por defecto de secreción de TSH. No es evidente que la sustitución con hormona tiroidea de estos pacientes mejore efectivamente su pronóstico, ya que la disfunción tiroidea no es quizás más que el reflejo de la patología primaria asociada [24].

En los casos de niños ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) los problemas médicos pueden provocar la no realización de las pruebas de cribado por lo que hay que poner una especial atención en estos casos [20]. Se deben enviar notificaciones de recuerdo a las unidades de cuidados intensivos neonatales acerca de la importancia de la toma de muestras para el cribado del HC [25].

Cuando un niño es trasladado a otro hospital, el de origen debe indicar si la muestra ha sido recogida. En caso de desconocer este hecho se debe recoger una nueva muestra para el cribado en el hospital de destino [19].

Después de la utilización de dopamina en niños prematuros o en recién nacidos a término críticos se recomienda repetir el cribado después de 7 a 14 días de la primera toma de muestra [20, 26, 27].

Debe tomarse también una segunda muestra en los gemelos monocigóticos ya que la mezcla de sangre fetal puede enmascarar los resultados del programa de cribado [19].

Se recomienda una segunda toma de muestra en todos los niños ingresados en la UCI, con especial atención a los niños con enfermedad cardíaca [8, 23, 28].



Se recomienda una segunda toma de muestra entre la 2ª y la 4ª semana de vida en todos los niños prematuros, con peso al nacer inferior a 2500 gramos, enfermos críticos y gemelos.

3.2.2. Recolección de la muestra

Los resultados obtenidos en el cribado dependen de la calidad de las muestras de sangre [19]. La necesidad de una nueva extracción de sangre a causa de una muestra incorrecta provoca retrasos innecesarios en la detección, diagnóstico y en el tratamiento del recién nacido con HC [19].

Para la toma de la muestra se debe disponer de una lanceta estéril con punta de menos de 2.4 mm o de un dispositivo de incisión, estos proporcionan un flujo de sangre adecuado. Para obtener una cantidad suficiente de sangre se recomienda comenzar por calentar el lugar de la punción (superficie plantar del talón) unos tres minutos con un paño suave a una temperatura no superior a 42°C o alternativamente con un masaje enérgico en el talón del recién nacido, para incrementar el flujo de sangre, después hay que limpiar con alcohol de 70° y secar al aire. Los derivados yodados no deben utilizarse como desinfectante. Efectuar la punción que debe hacerse en la parte externa del talón, nunca en la línea media. La primera gota de sangre que fluye después de la punción debe ser descartada, retirándola con una gasa estéril, ya que es probable que esté contaminada con fluidos tisulares. Esperar a que se forme una gota de sangre grande y colocar el papel contra la gota de forma que se empape y se rellene completamente el círculo. Impregnar la tarjeta llenando cada círculo impreso por completo y con una sola aplicación por círculo. La sangre debe ser recogida de una sola vez. No presionar el papel contra el lugar en el que se realizó la punción. La sangre debe ser aplicada sólo en un lado del papel. Se deben examinar ambos lados del papel para comprobar que la sangre penetró de forma uniforme y empapó el mismo [29]. Después de que ha sido recogida la sangre elevar el pie del niño y presionar con un apósito hasta que deje de sangrar. Dejar secar la tarjeta en una superficie horizontal plana no absorbente que esté seca y limpia, durante al menos tres horas a temperatura ambiente (15-22°C) y evitar la luz solar directa [29, 30]. La tarjeta no debe ser manipulada ni colocada en superficies húmedas o contaminadas por café, leche u otras sustancias [19].

Para la obtención de muestras de sangre sobre papel se debe disponer además de guantes y un contenedor de material rígido para la eliminación del material punzante [31]. Sólo se debe utilizar papel que cumpla con las normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (papel Whatman® 903 o similar) [19, 28]. Deben cumplir, así mismo, lo establecido en el Real Decreto 1662/2000 de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro”.

Se debe diseñar el formato de formulario y tarjeta de la toma de sangre que mejor se adapte a las necesidades del programa. Antes de realizar la extracción se debe rellenar el formulario en el que debe constar información

detallada acerca de la identificación del niño (nombre y apellidos, fecha de nacimiento, dirección y teléfono), datos clínicos del niño (peso al nacimiento, semanas de gestación, medicamentos, transfusión sanguínea) y otros datos (fecha y hora de la extracción de sangre, posibles interferencias debidas a compuestos derivados del yodo) y datos de la madre [31].

En prematuros y niños de bajo peso se debe tener especial cuidado en la profundidad de la incisión, debido a la proximidad del hueso calcáneo a la superficie de la piel. En estas situaciones se pueden considerar otros métodos de recolección de muestra [29].

No es recomendable el procedimiento, relativamente extendido, de recoger la gota de sangre con un capilar y posteriormente dejar caer la gota sobre el papel secante sin tocarlo, ya que este método aumenta el número de muestras sobreimpregnadas [31].

La recolección de sangre venosa de forma rutinaria para cribado neonatal está desaconsejada [28, 32]. La posibilidad de que la muestra de sangre sea de procedencia venosa debe ser tomada en cuenta por los laboratorios que realizan el análisis [19] ya que los resultados del análisis pueden verse influidos por el origen de la sangre [34]. Además determinados anticoagulantes como el EDTA, habitualmente presentes en los tubos de recolección de muestras de sangre venosa, pueden ocasionar interferencias en el método analítico de determinación de hormonas tiroideas, dando lugar a falsos negativos, por lo que se considera imprescindible la comunicación al laboratorio donde se realiza el análisis la procedencia (capilar o venosa) de la sangre impregnada en las tarjetas.

La mancha de sangre encima de una mancha anterior o una mancha doble provoca resultados no válidos por lo que la muestra no debe ser utilizada. Tampoco deben ser analizadas las muestras con cantidades insuficientes de sangre pues pueden dar lugar a resultados falsos negativos [19].

Son necesarios programas continuos de formación, la elaboración de protocolos y el establecimiento de criterios estrictos para la recolección adecuada de las muestras [21]. Así el personal de sustituciones debe haber realizado un curso de formación previo a su incorporación, ya que se observa con mucha frecuencia en períodos de vacaciones o bajas laborales, un aumento considerable del número de muestras mal impregnadas [31].



Las muestras con cantidades insuficientes de sangre pueden dar lugar a resultados falsos negativos.

3.3. Envío de muestras al laboratorio de cribado neonatal

Las muestras deben enviarse desde los centros sanitarios diariamente y de forma urgente, teniendo prioridad en el correo [9, 22, 23]. También es recomendable que las muestras se procesen diariamente en los centros de detección [9, 23].

3.4. Unidades en el informe de los valores de TSH: unidades en suero frente a unidades en sangre

Considerando el hematocrito en recién nacido (55%), los valores de TSH en sangre son del orden de 2,2 veces menor que en suero, por lo que es imprescindible poder identificar si los valores informados corresponden a unidades en sangre o en suero [19, 21].

La práctica habitual en los programas de cribado de HC neonatales es informar los valores de TSH en sangre, debido a que el informe en unidades en suero, como factor aproximado, añade un factor de imprecisión a las determinaciones. La medida de la concentración de TSH en el cribado se realiza en sangre, por lo que debe informarse en sangre.



Se recomienda que las determinaciones de TSH realizadas en muestras de gotas de sangre se informen en unidades en sangre.

3.5. Puntos de corte y ajuste de los mismos

Cualquier niño con unos niveles de TSH mayores de 20 mU/L en la prueba de cribado se considera como probable o posible caso positivo de hipotiroidismo primario y debe ser examinado inmediatamente por el endocrinólogo pediátrico que deberá practicar determinaciones séricas confirmatorias para verificar el diagnóstico. El clínico debe advertir al laboratorio de que se trata de una sospecha de HC para un procesamiento de la muestra con carácter urgente.

Se puede iniciar el tratamiento con Levo-tiroxina en cuanto se ha extraído la sangre para la prueba de confirmación diagnóstica y antes de que los resultados de ésta estén disponibles, cuando existe una demora en los resultados [19, 21].

En los casos en los que las concentraciones de TSH están entre 10-20 mU/L, se debe obtener otra muestra de sangre en papel para un segundo cribado.

Cuando las concentraciones están por debajo de 10 mU/L o del resultante del ajuste diario que ha de ser siempre inferior, se considera ausencia de enfermedad [21].

Deberían usarse valores de referencia ajustados por edad para todos los análisis [19, 21, 32, 33]. Se sugiere que el punto de corte se establezca como el percent² 97,5 para cada grupo de edad [34]. Cuando se ut²izan puntos de corte ajustados para la edad se produce una reducción del 50% en el número de valores anormales [19].

Hay evidencia de que un resultado positivo en el cribado produce una importante preocupación en los padres y que las consecuencias de esa información son infraestimadas por los médicos [30]. Cuando se sospecha que el niño tiene HC la mayor parte de los padres experimentan la noticia como una importante carga psicológica. Esta situación ocurre todavía con mayor frecuencia cuando el niño en cuestión u otro miembro de la fam²ia tienen o ha tenido otros problemas de salud.

El reducir al máximo el per²ndo de incertidumbre con una rápida comunicación de los resultados de la prueba diagnóstica disminuye de forma importante la ansiedad de los padres y ayuda a la normalización de la relación padres-hijos [30].

C	La ut ² ización de puntos de corte basados en la edad permite reducir el número de resultados falsos positivos en el cribado.
D	Un resultado falso positivo en la prueba genera una importante ansiedad en los padres, lo que lleva a una alteración en la relación padres-hijo.

3.6. Factores que pueden influir en los niveles de TSH y/o hormonas tiroideas

La et²ología del HC transitor² se identificaba fác²mente con una buena historia clínica y midiendo la excreción de yodo urinar². La exposición al yodo era la causa más frecuente de HC transitor² [35]. Así también, el papel de la autoinmunidad tiroidea en la patogénesis del HC esporádico o transitor² en recién nacidos de madres sin enfermedad tiroidea debe ser clarificado [36].

Diferentes estud²os [37-39] han puesto de manifiesto que los niveles de TSH en sangre de cordón son diferentes según el tipo de parto, a mayor estrés en el parto mayores niveles hormonales y que esto es independiente de la edad gestac²onal y del peso del recién nacido. Además los niveles de TSH en sangre de cordón están poco influenciados por los factores perinatales, incluyendo el método de recog²ida de la muestra [40]. Este hecho no se produce cuando la toma de muestra para el cribado se realiza en papel al 5^o día de vida [39].

La consanguinidad es uno de los factores analizados en el estudio de Ordookhani [41] realizado con sangre de cordón. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto una influencia de este factor en la aparición de la enfermedad.

Debido a la repercusión de determinados contrastes yodados en niños diagnosticados de cardiopatías congénitas sometidos a cateterismo cardiaco [42, 43], parece justificar un control de la función tiroidea después de esta exploración. Con la administración de contrastes es importante que de forma rutinaria se supervise la función tiroidea [44]. Sin embargo según un estudio de Kovacikova et al [45] publicado en el año 2002, el uso de la povidona yodada en irrigación mediastínica para infección profunda de la herida quirúrgica no produce alteraciones significativas en la función tiroidea en recién nacidos.

Otra de las utilidades de un antiséptico yodado es en niños con un cateterismo umbilical donde puede provocar una insuficiencia tiroidea transitoria [46].

La presencia de distintas enfermedades maternas (cardiopatías, toxemia gravídica, diabetes, infección por el VIH) no afectó a los resultados, en un estudio llevado a cabo en un programa de cribado con muestras de sangre de cordón [47].

El único factor que ha demostrado un efecto sobre los resultados de la prueba de cribado es la utilización de antisépticos yodados en el periodo perinatal [48-53]. La povidona yodada también debería ser evitada durante el periodo de gestación [54]. La exposición a antisépticos yodados es una causa frecuente de hipertiroproteinemia transitoria e hipotiroidismo transitorio [50, 52, 53, 55, 56]. La gravedad de la disfunción tiroidea es mayor en aquellos niños con una menor edad gestacional [57] y/o bajo peso al nacer. Esto justifica una monitorización especial de sus niveles hormonales [58-61]. Existen algunos estudios que demuestran que a pesar del aumento de la concentración de yodo en orina, no hay cambios significativos en la función tiroidea después de una única aplicación de povidona yodada y que los pacientes que reciben una única dosis de povidona yodada para la desinfección de la piel no están en riesgo de presentar alteraciones tiroideas [62].

Otro de los factores que puede alterar la función tiroidea del recién nacido es la exposición elevada a las policlorodibenzo-p-dioxinas, los policlorodibenzofuranos, y los bifenilos policlorados coplanares durante la gestación o la lactancia, con sus repercusiones sobre el crecimiento y el desarrollo [63].

Los niños prematuros nacidos de mujeres con preeclampsia con insuficiencia placentaria tienen unas concentraciones más bajas de FT₄ y

TSH en útero (medidas en sangre de cordón), tienen también aumentadas las concentraciones de triyodotironina reversa (rT_3) en la primera semana después del nacimiento, lo que sugiere un sistema de desiodonización hepática alterada temporalmente [64].

Los factores que han demostrado un efecto sobre los niveles de TSH y/o hormonas tiroideas pero no sobre la prueba de cribado son la amígdarona [65-68], el bypass cardíaco pulmonar [69-73], el síndrome de Down [74] y algunas enfermedades maternas [75-79].

Se debe tener precaución en la interpretación de la función tiroidea en pacientes que reciben o han recibido dopamina [56, 80].

Existen discrepancias sobre el impacto que la zona geográfica de análisis, en cuanto al aporte de yodo, pueda tener sobre la influencia de estos factores [55, 61, 81, 82]. Algunos factores, como el perclorato en el agua de bebida [83, 84], o los anticuerpos antitiroideos maternos [85], han sido analizados en algunos estudios pues se hipotetizaba un posible efecto sobre los niveles de TSH, sin embargo los resultados no confirman estos efectos. Existen resultados contradictorios acerca de la influencia de las variaciones estacionales sobre los niveles de TSH [86-88]. No parece que el embarazo gemelar tenga un efecto importante sobre los niveles de TSH [89, 90].

B	Se recomienda evitar el uso de antisépticos yodados en el período perinatal para evitar la aparición de hipotiroidismo transitorio en el recién nacido.
B	Se recomienda evitar el uso de antisépticos yodados en la mujer lactante para evitar la aparición de hipotiroidismo transitorio en el recién nacido.
D	En caso de que la exposición al yodo sea inevitable (por ejemplo utilización de contrastes yodados), se recomienda la monitorización de la función tiroidea del recién nacido tras la misma.
D	En niños expuestos a dopamina se recomienda también la monitorización de la función tiroidea.
D	En caso de utilización de amígdarona durante el período gestacional y/o la lactancia se recomienda la monitorización de la función tiroidea del recién nacido tanto tiempo como dure la exposición a la misma.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda una vigilancia especial de la exposición a estos factores en niños prematuros y de bajo peso.

3.7. Comunicación de los resultados del cribado

El laboratorñ que realiza las pruebas del cribado es el responsable de comunicar de forma inmediata los resultados positivos del cribado a la fam²ia y al centro de seguimiento correspondiente [9, 19]. También debe comunicarse a la fam²ia por escrito la normalidad del resultado. Los resultados del cribado deben ser incorporados en la historia clínica del niño [19] y en la cart²la de salud.

3.8. Niños no cribados

El pediatra de atención primaria debe identificar todos aquellos recién nacidos que no han sido sometidos a las pruebas de cribado para HC antes de los 10-15 días de vida. A todo recién nacido no sometido a estas pruebas, se le extraerá la muestra de sangre en el centro de salud [13].

3.9. Criterñs que deberían reunir los laboratorñs de cribado de hipotiroidismo congénito

Un sistema de control de calidad es un componente esencial de cada programa de cribado. Los laboratorñs deben contar con programas de aseguramiento de calidad aceptables y someterse a evaluacñnes de dicha calidad de forma regular [21]. El control de calidad incluye la participación del laboratorñ en programas de control de ámbito nacional o internacional para cumplir los requisitos de procesado de las muestras, entrenamiento de personal y auditoria de actividad (rendimiento, ejecución...) [20].

Solamente los laboratorñs con experiencia en inmunoensayos automatizados, tecnología informática, y personal adecuadamente capacitado deberían manejar muestras en grandes volúmenes para cribado de HC [21].

El responsable del laboratorñ de cribado neonatal debe enviar anualmente los resultados del cribado neonatal y del programa de evaluación externa de la calidad a las autoridades sanitarias. Se recomienda que todos los resultados patológicos y todos los casos interesantes epidemiológicamente se registren en una base de datos con alto nivel de protección. El *feed-back* de información de los casos positivos enviada por los responsables de los centros de seguimiento es un punto esencial para el control de calidad [20].

La logística del transporte de las muestras, es decir, el tiempo de envío postal, las demoras en enviar el material a las salas de maternidad y las demoras en actuar después que se emite el resultado, son factores de

tiempo limitantes más significativos que la velocidad de los procedimientos analíticos, para identificar a recién nacidos con riesgo de HC [21].

El número mínimo de recién nacidos que deberían ser sometidos a cribado por año es cuestionable [21]. La eficiencia analítica es mayor cuando se encuentra un número razonable de casos positivos. Se consigue una mayor eficiencia económica a partir de mayores volúmenes de muestras. Los laboratorios deberían controlar cuidadosamente la proporción de resultados falsos negativos y positivos. El programa de cribado debe asegurar que se realice un seguimiento de los neonatos con cribado positivo y disponer de mecanismos de accesibilidad a un diagnóstico experimentado. Se debe contar con un endocrinólogo pediatra para los controles de seguimiento para asegurar que se ha realizado un diagnóstico y tratamiento correctos [21].

Recomendaciones acerca de los criterios de efectividad para el cribado de recién nacidos con TSH en gota de sangre [21]:

- > La sensibilidad funcional del ensayo de TSH debería ser por lo menos de 1,0 mU/L.
- > El coeficiente de variación inter-ensayo debería ser idealmente <10% y no mayor de 20%.
- > Las muestras de control de calidad interno deberían cubrir el rango informable y se deberían incluir en cada serie.
- > Al menos una de las muestras de control de calidad debería provenir de un fabricante que no sea el mismo responsable del reactivo de TSH utilizado.
- > Los estándares deberían prepararse con sangre, es decir ser idénticos a las muestras ensayadas.
- > El mismo tipo de papel debería usarse para las muestras, calibradores y controles.
- > La participación en programas de control de calidad externos nacionales e internacionales es esencial.

3.10. Pruebas a realizar y criterios para establecer la confirmación diagnóstica

Las determinaciones realizadas en sangre impregnada en papel no son diagnósticas. Todo resultado anormal en el cribado debe ser confirmado con análisis en suero, en muestras de sangre extraídas por punción venosa [21]. El niño debe ser remitido a una unidad de endocrinología pediátrica con el objetivo de asegurar un estándar apropiado de evaluación clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento [20].

El estudio de confirmación diagnóstica consiste en la realización de una anamnesis familiar y personal; búsqueda de síntomas y signos clínicos; determinaciones analíticas; estudio morfológico del tiroides; y valoración de la maduración ósea [3, 12, 19].

La determinación de los niveles séricos de hormonas tiroideas constituye la parte fundamental de la confirmación diagnóstica. Si los niveles son normales se establece el diagnóstico de hipertirotoxinemia transitoria y se suspende el tratamiento si se hubiera iniciado. Si el nivel de TSH está elevado y el de FT_4 descendido, el diagnóstico de hipotiroidismo primario es claro y se continúa o inicia el tratamiento con Levo-tiroxina. Si la TSH está elevada y la FT_4 es normal el diagnóstico es de hipertirotoxinemia o hipotiroidismo compensado, en cuyo caso se trata con Levo-tiroxina si la etiología es una ectopia [3]. En todo caso, cuando los valores de TSH se mantienen entre 10-50 $\mu U/ml$ el paciente requiere su envío a las unidades de endocrinología pediátrica para su estudio y tratamiento, si procede.

La determinación de TSH es más sensible que la de T_4 para el diagnóstico de hipotiroidismo primario [12, 91]. Si la TSH permanece elevada se confirma el diagnóstico. La T_4 puede encontrarse en algunos casos en niveles normales (ectopias o defectos parciales de la síntesis de hormonas tiroideas) [3, 23, 92].

En cuanto a la tiroxina, es preferible determinar FT_4 que TT_4 , ya que en la primera no influye el nivel de proteína transportadora de tiroxina [91].

Los resultados dudosos de niveles séricos de hormonas tiroideas en niños con hipotiroidismo leve se deberían interpretar usando intervalos de referencia relacionados con la edad para cada ensayo específico [12, 23].

Las pruebas de imagen están destinadas a establecer la etiología. Es importante definir las causas del HC porque en función de ellas existen diferencias en cuanto a la herencia y al pronóstico. La agenesia, la hipoplasia y la ectopia del tiroides son eventos esporádicos, mientras que los errores innatos del metabolismo de las hormonas tiroideas se heredan, principalmente de forma autosómica recesiva y en estos casos es necesario hacer consejo genético [93-95]. Aunque las disgenesias tiroideas (ectopia, agenesia, hipoplasia) son habitualmente esporádicas, muy recientemente se ha descubierto que algunos casos tienen una causa genética, por mutaciones de genes que codifican factores de transcripción tiroideos [92].

La gammagrafía es una prueba útil para diagnosticar la existencia o no de tejido tiroideo. Si se demuestra la presencia de una glándula ectópica, se ha demostrado un tipo permanente de enfermedad tiroidea e HC. La ausencia de captación por la glándula tiroides se asocia a menudo con

aplasia o hipoplasia. Una gammagrafía normal o un bocio indican una presencia de una glándula tiroidea funcional (al menos en lo que respecta a la captación de yodo) y alerta al médico sobre la posibilidad de un defecto hereditario de la síntesis de tiroxina. Algunos niños con gammagrafías normales en el momento del nacimiento que no se incluyen en las categorías anteriores, pueden presentar un hipotiroidismo transitorio [19].

Se recomienda realizar la gammagrafía con I^{123} [96-98] y si no se dispone de él con Tc^{99} [93, 94, 99-101].

La gammagrafía debe realizarse en el momento de la toma de muestra para confirmación o, todo lo más tarde en la primera semana tras el inicio del tratamiento. Éste nunca debe retrasarse ante la imposibilidad de llevar a cabo la gammagrafía [19]. En caso de que no se pueda realizar antes o en la primera semana de tratamiento, debe posponerse hasta la reevaluación diagnóstica a los 3 años.

La ecografía permite evaluar las características morfológicas de la glándula [95, 102-107] pero por el momento no puede sustituir la realización de una gammagrafía, aunque algunos llegan a situarla actualmente en la primera línea de investigación diagnóstica [108]. Cuando se acompaña con la determinación del nivel sérico de tiroglobulina, dicha exploración puede incluso permitirnos distinguir entre agenesia tiroidea y ectopia. Si mediante la ecografía no se detecta tejido tiroideo en la posición normal pero hay valores medibles de T_4 y tiroglobulina, resultaría indicativo de la presencia de algún tejido tiroideo funcional en la posición ectópica. Con el uso de las nuevas técnicas de ecografía Doppler, resulta posible detectar los remanentes de tejido ya sea en la posición típica o en la ectópica [109]. No se recomienda el uso rutinario de la resonancia magnética en base a que requiere sedación o anestesia.

El diagnóstico de ectopia tiroidea mediante pruebas radiológicas tiene un valor confirmatorio de HC permanente, por lo que justifica la terapia de reemplazo el resto de la vida [99].

La concentración de anticuerpos antiglobulina (TgAb) debería determinarse previamente al análisis de Tg, ya que pueden interferir en el análisis [21].

Se recomienda analizar los anticuerpos antiperoxidasa y los anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina en el niño y la madre [19, 21, 23].

El estudio de la concentración urinaria de yodo orienta y/o confirma la etiología del hipotiroidismo transitorio por déficit o exceso de yodo [3, 4].

El cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur en mm^2 evalúa la maduración ósea e indica la antigüedad prenatal del hipotiroidismo. Tiene cierto carácter pronóstico [23, 104].

La solicitud de las pruebas para establecer el diagnóstico de HC y su etiología es responsabilidad del endocrinólogo pediatra y no del programa de cribado [21].

☑	La determinación en suero de las concentraciones de FT ₄ y TSH constituye la prueba de elección para confirmar los resultados del cribado de hipotiroidismo congénito.
B	Las pruebas de imagen tiroidea (fundamentalmente ecografía y gammagrafía) sirven para establecer la etiología del hipotiroidismo y optimizar el tratamiento.
B	Se recomienda realizar la gammagrafía con I ¹²³ y si no se dispone de él con Tc ⁹⁹ para establecer la etiología de la enfermedad.
B	La ecografía es una prueba útil para determinar la morfología de la glándula tiroidea pero por el momento no puede sustituir la realización de una gammagrafía.
☑	En el caso de no captación en la gammagrafía, se recomienda realizar ecografía tiroidea para estudiar posibles agenesias.

3.11. Edad óptima y límite para realizar cada una de las pruebas

Cuando se sospecha un hipotiroidismo grave los resultados de confirmación se deben obtener en un plazo inferior a 24 horas [20]. Si esto no es posible se debe iniciar el tratamiento tras la recogida de las muestras de sangre adecuadas y en espera de los resultados analíticos [20].

La gammagrafía tiroidea debe ser realizada antes o durante la primera semana tras el inicio del tratamiento, ya que la administración de tiroxina exógena inhibe la TSH e interfiere con la captación del isótopo radiactivo de la gammagrafía [19, 104, 110].

El momento en que se realiza el estudio de reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad es el más adecuado, si se dispone de métodos, para llevar a cabo el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis [4, 92]. Las ectopias se consideran diagnóstico definitivo y no requieren reevaluación [99]. Para la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) el momento adecuado para la reevaluación diagnóstica es a los 2 años de edad [21].

Los estudios especiales para el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis, en caso de llevarlos a cabo, deben realizarse en el momento de la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad.

<input checked="" type="checkbox"/>	La gammagrafía tiroidea debe ser realizada antes o durante la primera semana tras el inicio del tratamiento.
<input checked="" type="checkbox"/>	Es preferible posponer el estudio gammagráfico a la reevaluación diagnóstica a los tres años de edad que retrasar el inicio del tratamiento.

3.12. Papel de la clínica en el diagnóstico

Debido a la ausencia de sintomatología en el período neonatal en la mayor parte de los casos, el hipotiroidismo que aparece en los primeros días de vida suele ser difícil de reconocer clínicamente.

Puede sospecharse por la presencia de dificultades respiratorias, cianosis, ictericia persistente, hernia umbilical, letargia, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento o presencia de una gran fontanela anterior o posterior abierta.

El cálculo del índice clínico de hipotiroidismo de Letarte es poco discriminativo y la mayor parte de los niños hipotiroideos tienen un índice normal [12, 104].

Ante cualquier signo clínico que haga pensar en un hipotiroidismo congénito se debe realizar diagnóstico diferencial.

En el estudio llevado a cabo por Grant et al. 1992 [111] el 16% de los niños con hipotiroidismo grave no presentaron signos clínicos en el momento del diagnóstico (aunque algunos autores han propuesto la posibilidad de los síntomas clínicos en la diferenciación de niños hipotiroideos de los casos falsos positivos del cribado). Se observaron que los niños con concentración plasmática de tiroxina por debajo de 30 nmol/l fueron más propensos a presentar ictericia prolongada, dificultad en la alimentación, letargia, hernia umbilical y macroglosia. En el grupo con HC también fue mucho más común la gestación prolongada (>40 semanas de gestación), el parto inducido y el elevado peso al nacer (>3500g).

3.13. Criterios para establecer el caso como hipotiroidismo permanente

El reconocimiento de una ectopia tiroidea en las pruebas de imagen permite clasificar el caso como un hipotiroidismo permanente [19].

En aquellos casos en los que no se ha podido realizar la gammagrafía en el momento inmediatamente anterior (o en los primeros momentos) del

inicial del tratamiento, se debe esperar a los tres años para realizarla, tras la retirada del tratamiento durante 3 ó 4 semanas, sin peligro importante para el desarrollo del sistema nervioso central del niño. La constatación de una agenesia o ectopia tiroidea en este momento permite establecer el diagnóstico definitivo.

A lo largo del seguimiento del paciente la constatación de repetidas elevaciones de los valores de TSH es indicativo de la presencia de un hipotiroidismo permanente.

La presencia de una glándula “*in situ*” junto a valores hormonales séricos normales en la reevaluación a los 3 años de edad lleva al establecimiento de un diagnóstico de hipotiroidismo transitorio.

4 Tratamiento y seguimiento

4.1. Tratamiento

El tratamiento precoz del HC es el factor clave para prevenir la discapacidad psíquica. El fármaco recomendado es la Levo-tiroxina. La T_4 va a sufrir una desyodación en los tejidos periféricos convirtiéndose en T_3 , la hormona activa. No se ha demostrado que el añadir T_3 a la pauta de tratamiento mejore los resultados [18].

El tratamiento debe administrarse diariamente en una única dosis, por vía oral y preferentemente en ayunas. Si se olvida la administración de una de las dosis puede administrarse a cualquier hora del día o todo lo más a la mañana siguiente junto con la dosis de ese día [112]. No es aconsejable administrar dosis distintas en días alternos. En la primera infancia se recomienda su administración 30 minutos antes de una de las tomas de alimento para asegurar su absorción [9, 23]. El tratamiento no debe ser mezclado en el biberón [17].

En España se dispone de Levo-tiroxina sódica en comprimidos de (25, 50, 75 100, 125, 150, 175, 200 μgr), en los que el excipiente es lactosa. Los comprimidos deben ser triturados y d²uidos (en pequeñas cantidades de agua o leche) [9]. Existe un formato en gotas (1 gota = 5 μgr), para recién nacidos y lactantes, pero es un medicamento de importación.

Existe una estrecha relación entre la idoneidad del tratamiento y los resultados a largo plazo tanto físicos [113, 114] como intelectuales [115-118]. Los puntos críticos en el tratamiento son su inicio precoz [119], la administración de dosis suficientes [120, 121] y el mantenimiento de concentraciones hormonales séricas adecuadas. Sólo así se conseguirá un crecimiento, desarrollo intelectual y físico óptimo y una función neurocognitiva dentro de rangos normales [7, 120, 122]. La gravedad de la enfermedad, definida en la mayor parte de los estudios en función de la etiología, los niveles hormonales al diagnóstico y/o la edad ósea, es otro factor que va a tener una importante influencia en los resultados [115, 118, 123-129].

4.1.1. Estrategia terapéutica de inicio

La dosis de inicio de Levo-tiroxina generalmente recomendada se sitúa entre 10 y 15 µg/kg/día [19, 20, 23, 120], en función de la gravedad de la enfermedad. La utilización de dosis inferiores a 10-15 µg/kg/día puede provocar déficits cognitivos y motores [116-118].

La etiología, como determinante en buena parte de la gravedad del hipotiroidismo [125], va a condicionar -en caso de que se conozca- la dosis de inicio administrada [128, 130, 131], siendo necesarias mayores dosis en las agenesias y menores en las ectopias y dishormonogénesis. Dependiendo de la etiología existen diferentes patrones hormonales de supresión de la TSH en respuesta al tratamiento y diferentes dosis iniciales de Levo-tiroxina [131].

No se han encontrado efectos adversos con la utilización de dosis de inicio de entre 10 y 15 µg/kg/día [117, 132, 133]. Hrytsiuk et al 2002 [134]², habían apuntado posibles problemas de conducta en niños de 8 años asociados a dicha dosis, consideraciones hechas en base a estudios de baja calidad. Para otros autores las alteraciones de conducta pueden ser resultado de los procesos que se producen en la familia cuando se diagnostica una enfermedad crónica [135].

Para algunos autores es más recomendable una estrategia de inicio de 50 µg/día con el objetivo de minimizar el riesgo de sobretratamiento que puede ocurrir con los continuos cambios de dosis [21], o en casos de hipotiroidismo grave [126].

B	Se recomienda una dosis de Levo-tiroxina al inicio del tratamiento de 10 a 15 µg/kg de peso/día.
<input checked="" type="checkbox"/>	El conocimiento de la etiología de la enfermedad nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.
B	No se han encontrado efectos adversos relevantes con la utilización de dosis de inicio de entre 10 y 15 µg/kg/día.

4.1.2. Momento de la instauración del tratamiento

El tratamiento con Levo-tiroxina debe administrarse sin demora tras la detección de un caso. De la precocidad del diagnóstico y tratamiento dependerá en gran medida, el cociente intelectual (CI) futuro del niño porque la protección de la T_4 materna desaparece tras el nacimiento. Se ha comunicado la influencia de la edad de comienzo del tratamiento en la evolución del CI de los niños hipotiroideos, que empeora cuanto más se prolonga. Estudios recientes ponen de manifiesto un CI total normal en niños con HC respecto al grupo control y relacionado con un inicio temprano de la terapia y con una dosis de inicio adecuada [115, 136-138].

Ante una sospecha firme de enfermedad se puede iniciar el tratamiento el mismo día en que se toma la muestra para la confirmación diagnóstica aún sin disponer de los resultados. En caso de que éstos sean después negativos se retira el tratamiento [20, 23].

Ningún examen complementario (gammagrafía etc) puede retrasar el inicio del tratamiento [8].

El tratamiento debe instaurarse en las dos primeras semanas de vida [20].

El menor retraso en el tratamiento de los niños con HC es incluso más importante para los resultados intelectuales que el aumento de la dosis inicial [119].

B	Se debe instaurar el tratamiento con Levo-tiroxina lo antes posible, en ningún caso más tarde de las 2 primeras semanas de vida.
<input checked="" type="checkbox"/>	El tratamiento con Levo-tiroxina puede administrarse inmediatamente ante la sospecha de un caso positivo, el mismo día en que se toma la muestra de sangre para la confirmación diagnóstica, antes de disponer de los resultados. Si el caso posteriormente no se confirma se suspende el tratamiento al recibirse los resultados.
<input checked="" type="checkbox"/>	La realización de exámenes complementarios, como la gammagrafía, nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.

4.1.3. Monitorización y ajuste de la dosis

En las revisiones periódicas en el seguimiento de los niños, las determinaciones analíticas son el elemento fundamental para ajustar las dosis terapéuticas.

El objetivo del tratamiento inicial es la normalización de los niveles séricos de T_4 en las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento y los de TSH en el primer mes [19, 20, 23]. La no consecución de estos objetivos puede ser debido a que el niño puede no estar recibiendo la dosis adecuada, debiendo tenerse en mente posibles problemas con el cumplimiento del tratamiento o el método de administración [7, 9, 12, 21, 23]. Se debe proporcionar consejo a los padres de la gran importancia del cumplimiento del tratamiento [19]. Se ha descrito también falta de respuesta al tratamiento por la interferencia en la absorción por compuestos a base de soja y hierro [21].

La administración de dosis de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ consigue una normalización más rápida de los niveles hormonales que dosis inferiores [134].

La dosis de Levo-tiroxina se debe ajustar en función de los niveles séricos de FT_4 y TSH [19, 20].

Se recomienda mantener los niveles de FT_4 en la mitad superior del rango normal y la TSH dentro del rango normal [19, 20, 23, 139]. Si se utiliza TT_4 sus niveles deben situarse entre 10 y 16 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (127-203 nmol/L) y si se determina FT_4 entre 1,4 y 2,3 ng/dL (18 y 30 pmol/L). Los niveles de TSH deben mantenerse dentro de los límites normales y dentro de ellos idealmente entre 0,5 y 2 mU/L [19-21, 23].

Para la AAP (2006) [19] es preferible analizar los niveles de FT_4 frente a los de TT_4 para evaluar la concentración de relevancia biológica, la no unida a proteínas (a pesar de la mayor variación entre los diferentes métodos de análisis directo de FT_4).

En cuanto a la normalización de los niveles de TSH y FT_4 se manejan dos hipótesis [140]:

- > Hipótesis de las hormonas tiroideas libres: considera que la concentración de la hormona tiroidea libre refleja la respuesta en el tejido diana. Según esta hipótesis mantener la FT_4 dentro de su rango normal, implica forzosamente aceptar concentraciones elevadas de TSH.
- > Hipótesis de la TSH: la normalización de la TSH refleja el eutiroidismo hipofisario y por analogía también el eutiroidismo en los tejidos diana. Esta hipótesis implica aceptar concentraciones de FT_4 superiores al rango normal.

La importancia del rápido descenso de la TSH en el manejo del hipotiroidismo continúa siendo controvertida. Mientras unos autores mantienen que la rápida normalización de los valores séricos de T_4 , independientemente de las concentraciones correspondientes de TSH, es un objetivo satisfactorio en el tratamiento [23, 141], otros enfatizan que el nivel de TSH es el único marcador biológico que asegura niveles tisulares de T_4 adecuados, especialmente en el cerebro [140, 142]. Para la NACB se debería utilizar la TSH como determinación primaria y la FT_4 como análisis secundario y emplear estándares apropiados para la edad [21]. Cuando la normalización de TSH es el objetivo del tratamiento, el rango de referencia para los niveles plasmáticos de FT_4 durante los primeros meses de tratamiento necesitaría ser revisado. Para Selva et al. 2002 [143], habría que reevaluar los rangos de referencia de T_4 y FT_4 en los recién nacidos las 2 primeras semanas de tratamiento, tomando como normales valores más altos.

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica considera que se debe tener en cuenta que en algunos casos, a lo largo del primer año de vida, pueden persistir niveles elevados de TSH (entre 10 y 20 mU/L) con valores de T_4 en el rango recomendado (mitad superior del rango normal), en estos casos el aumento de la dosis de Levo-tiroxina implicaría una sobredosificación que podría producir una craneostenosis prematura y afectar de forma negativa a la maduración cerebral [23].

Concentraciones elevadas de T_4 pueden afectar a la capacidad de atención y memoria en niños con HC [136].

4.1.4. Momento de las determinaciones

Se deben analizar los niveles de FT_4 a la quince semanas de instaurado el tratamiento [19, 20].

Posteriormente, y a lo largo de los tres primeros años de vida se propone el siguiente protocolo para las determinaciones séricas de T_4 y TSH [19, 20, 23]:

- > a las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento con Levo-tiroxina
- > cada 1-2 meses durante los primeros 6 meses de vida
- > cada 3-4 meses entre los 6 meses y los 3 años
- > cada 6-meses hasta completar el crecimiento
- > a intervalos más frecuentes cuando se duda del cumplimiento o cuando se obtienen valores anormales
- > las determinaciones de FT_4 y TSH se deben repetir 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de Levo-tiroxina, cuando se realiza un cambio en la alimentación en leches de soja y si hay alguna indicación clínica [139].

Para las extracciones sanguíneas se debe conocer la hora de la administración del tratamiento ya que los niveles de FT_4 se elevan significativamente después del mismo [17]. Se recomienda mantener un intervalo de tiempo mínimo de 12 horas entre la toma del fármaco y la extracción [7, 9, 12].

Los resultados de las determinaciones deben ser comunicados a las familias para realizar las modificaciones en las dosis, que se llevarán a cabo mediante el aumento o la disminución de la misma a razón de 12,5 μg de Levo-tiroxina /día [17].

En aquellos casos de niños alimentados con una dieta con soja se debe aumentar la dosis de levotiroxina hasta alcanzar los niveles hormonales séricos que se consideren adecuados para la edad [144]. Debe tenerse en cuenta que, aparte de la soja, la absorción puede reducirse en diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contienen semilla de algodón, nueces), procesos digestivos en los cuales se reduce la superficie de absorción (intestino corto, cirrosis hepática), fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colestieramina, sulfato y gluconato ferroso, propranolol). Otros fármacos como el fenobarbital, fenitoína, carbamapina y rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina.

El tratamiento debe ser mantenido a lo largo de toda la vida del sujeto, excepto en aquellos casos en los que en la reevaluación a los 3 años se confirme el caso como hipotiroidismo transitorio.

<input checked="" type="checkbox"/>	Con la administración de un tratamiento adecuado los niveles séricos de T_4 libre se deben normalizar en 2 semanas y los de TSH en 1 mes.
<input checked="" type="checkbox"/>	El objetivo de la terapia durante el seguimiento es mantener la TT_4 y FT_4 en la mitad superior del rango de referencia durante el primer año de vida con niveles séricos de TSH en el rango de referencia.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se consideran necesarias las determinaciones séricas frecuentes de FT_4 y TSH. Se propone como protocolo para su realización: <ul style="list-style-type: none"> > a las 2 y 4 semanas después de iniciado el tratamiento con Levo-tiroxina > cada 1-2 meses durante los primeros 6 meses de vida > cada 2-3 meses hasta el primer año > cada 3-4 meses hasta los 3 años > cada 6 meses hasta que se completa el crecimiento > a intervalos más frecuentes cuando se duda del cumplimiento o cuando se obtienen valores anormales > a las 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de Levo-tiroxina.
<input checked="" type="checkbox"/>	Los análisis se realizarán sin la toma de la medicación previa, que se pospondrá al momento posterior a la extracción de la muestra, manteniendo un intervalo de tiempo mínimo de 12 horas entre la toma del fármaco y la extracción de sangre para el control.
B	La dosis de mantenimiento debe ser adaptada individualmente en función de la clínica, la bioquímica, la maduración ósea, etc.
C	En niños alimentados con leche de soja se debe ajustar la dosis del tratamiento para mantener los niveles séricos hormonales dentro del rango adecuado para su edad.
<input checked="" type="checkbox"/>	El tratamiento debe ser mantenido a lo largo de toda la vida del sujeto, excepto para los casos de hipotiroidismo congénito transitorio.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se debe proporcionar información a los padres acerca de la importancia del cumplimiento terapéutico, asegurándose de que comprenden la información suministrada.

4.2. Seguimiento

4.2.1. Controles a efectuar, edad adecuada para realizarlos y periodicidad

La realización de un control evolutivo riguroso es fundamental para el desarrollo psicointelectual y físico de los niños hipotiroideos. Además de los controles analíticos descritos en el apartado anterior es importante el control del desarrollo psicomotor y la detección de otras anomalías [12].

El control clínico debe incluir somatometría (talla, peso y perímetro cefálico) y búsqueda de signos y síntomas que puedan sugerir hipo o sobredosificación. Todos ellos deben realizarse en cada visita [12]. El intervalo máximo de los controles clínicos, no debería ser superior a 6 meses.

La edad ósea es un aspecto habitualmente utilizado en la valoración de la gravedad de la enfermedad. Tras la valoración inicial, la realización de radiografías no es necesaria si el crecimiento es normal [139]. La ecografía puede ser un sustituto de la radiografía en la evaluación de la maduración ósea [145]. Se ha encontrado que guarda relación con variables de tratamiento. Una estrategia terapéutica adecuada corrige el retraso en la edad ósea antes del tratamiento que se haya podido producir [146].

Se recomienda la realización de pruebas destinadas a la detección precoz de la pérdida auditiva (la prevalencia del déficit auditivo es unas diez veces mayor en niños con HC) durante los primeros dos meses de vida y no más tarde de los tres meses de edad, con el objetivo de evitar dificultades relacionadas con el desarrollo del lenguaje [20, 139].

La búsqueda de ciertas anomalías de las que se observó una mayor frecuencia en niños hipotiroideos que en la población general, incluye un examen oftalmológico con test de estrabismo a la edad de 1 y 2 años e investigación de anomalías cardiovasculares congénitas (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular) [9, 12].

El control del desarrollo neuropsicológico es otro aspecto de importancia capital en el estudio de la evolución de los niños hipotiroideos.

Se recomienda la utilización de baterías y escalas estandarizadas, de forma específica aquellas de mayor difusión internacional con adaptaciones al país del niño objeto de estudio y la comparación de los resultados obtenidos con estándares propios [9, 23].

Los tests más utilizados son el de Brunet-Lezine³ hasta los dos años de edad [18, 120, 121, 124], el de McCarthy⁴ entre los 3 y los 6 años [115, 121, 136] y los de Wechsler⁵ (test de Wechsler de inteligencia para preescolares (WPPSI), escala de la inteligencia de Wechsler (WISC) y escala de la inteligencia de Wechsler revisada (WISC-R)) a partir de esa edad.

Se recomiendan revisiones con la escala correspondiente a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses. Si los resultados son normales se puede pasar a hacer revisiones cada dos años a partir de esta fecha. En caso de observarse retrasos en el desarrollo deben incrementarse los controles conforme a propuesta clínica [147] e iniciar de forma precoz rehabilitación psicomotora y estimulación del habla en aquellos casos en los que se hayan detectado anomalías [148].

Se ha observado que diferentes factores del entorno familiar-ambiental influyen en el desarrollo neuropsicológico del niño hipotiroideo. Kreisner et al. 2004 [149] encontraron como factores predictivos de peor CI total: el nivel de estudios materno (factor socio-económico) y el número de visitas durante el primer año de vida. Leger et al. 2001 [127] encontraron relación entre los retrasos escolares y la mala adherencia al tratamiento o tratamiento inadecuado, que se daba especialmente en niños con peores condiciones sociales. Se ha observado también relación entre un bajo nivel socio-cultural de la familia y desordenes del aprendizaje escolar, CI bajo y empobrecimiento del lenguaje [148, 150].

Por todo ello se recomienda que el manejo del niño hipotiroideo se lleve a cabo por un equipo multidisciplinar (con trabajadores sociales y psicólogos) para la rápida identificación de pacientes con peor pronóstico.

Es importante evaluar los aspectos conductuales en el seguimiento de niños y adolescentes con HC. El diagnóstico de una enfermedad crónica en un recién nacido produce una serie de procesos en la familia que pueden incrementar el riesgo de problemas psicopatológicos [135].

La realización de tests neurofisiológicos puede ser una herramienta útil en la evaluación de la maduración neurológica y del desarrollo cerebral [137, 151, 152].

3 La escala se encuentra desarrollada en el anexo F

4 Ídem

5 Ídem

El impacto del diagnóstico de una enfermedad crónica en un hijo va a generar importantes situaciones de angustia y ansiedad en los padres que deben ser detectadas por el sistema sanitario que, en caso necesario, debe proporcionar el soporte emocional necesario a la familia [135, 153]. Se deben evitar situaciones de sobreprotección que generalmente son más perjudiciales que beneficiosas [135]. El apoyo psicológico a los padres debe ser preceptivo en la mayor parte de las familias con niños con HC [154].

C	En el niño con HC se recomienda el estudio de la función auditiva, la realización de pruebas oftalmológicas y la valoración de posibles anomalías cardiovasculares congénitas.
C	La somatometría se debe analizar en cada consulta.
C	En el seguimiento se debe estudiar el desarrollo psicomotor, el entorno familiar, el rendimiento escolar y aspectos conductuales.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda la utilización de baterías y escalas estandarizadas de desarrollo neurológico, de forma específica aquellas de mayor difusión internacional con adaptaciones al país objeto de estudio.
<input checked="" type="checkbox"/>	El impacto del diagnóstico de una enfermedad crónica en un hijo va a generar importantes situaciones de angustia y ansiedad en los padres que deben ser detectadas por el sistema sanitario que, en caso necesario, debe proporcionar el soporte emocional necesario a la familia.

Es recomendable que las unidades funcionales de seguimiento de los niños detectados en el cribado neonatal se integren dentro de los programas de cribado y que dichas unidades estén formadas por equipos multidisciplinares que incluyan pediatras (encargados de la evaluación de la clínica, bioquímica, etc.) y psicólogos (para la evaluación psicométrica, lingüística, conductual, del rendimiento escolar, etc). Estas unidades deben contar con el apoyo de otro tipo de profesionales para el seguimiento de los aspectos comentados (oftalmólogos, cardiólogos, trabajadores sociales etc).

4.2.2. Reevaluación diagnóstica

A los 3 años de edad se recomienda reevaluar el caso de HC, salvo en aquellos casos en los que se haya confirmado una ectopia glandular en el período neonatal. Esta reevaluación se realiza con una retirada de la Levotiroxina durante 4 semanas. Antes y después de la retirada del tratamiento

se miden las concentraciones de FT₄ y TSH. Si las concentraciones de FT₄ disminuyen y las de TSH aumentan, se confirma el diagnóstico de HC [19, 20, 23]. Prácticamente el 100% de los niños con HC verdadero presentan un claro aumento de TSH después de dos semanas de la interrupción del tratamiento [21].

Los niños con HC grave podrían presentar un hipotiroidismo clínico ante la retirada del tratamiento durante cuatro semanas. Ante la sospecha de uno de estos casos, una alternativa puede ser reducir el tratamiento solamente a la mitad. Si después de las 4 semanas la TSH se eleva por encima de las 20 mU/L, se confirma un hipotiroidismo permanente y se reinicia el tratamiento. Si los niveles séricos de TSH no se incrementan se suspende el tratamiento durante otras 4 semanas y se repiten las determinaciones de FT₄ y TSH [19].

Una vez confirmado el diagnóstico deben realizarse las pruebas necesarias para establecer el tipo de hipotiroidismo (disgenesia o dishormonogénesis), si éste no se ha determinado en el período neonatal.

Se recomienda asimismo el diagnóstico diferencial entre los diversos trastornos: insensibilidad a la TSH, defecto de captación de transporte de yoduro, defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina, defecto de organificación y déficit de yodotirosina-deyodinas. La reevaluación diagnóstica puede ser un momento idóneo para realizar los estudios pertinentes [12].

Los estudios de biología molecular están permitiendo conocer la causa exacta del defecto en algunos casos [155]. Si se identifica una causa hereditaria se debe hacer consejo genético.

<input checked="" type="checkbox"/>	Se recomienda realizar la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad cuando no fue posible completar la investigación del diagnóstico etiológico en el período neonatal.
<input checked="" type="checkbox"/>	Se incluyen en la reevaluación diagnóstica a todos los casos de HC, excepto a las ectopias.

4.2.3. Hipotiroidismo transitorio

Cuando tras la retirada del tratamiento durante las 4 semanas las concentraciones hormonales permanecen normales se establece que el hipotiroidismo fue transitorio y no se reanuda el tratamiento [12, 19, 20].

En estos casos debe mantenerse una cuidadosa vigilancia del niño y ante cualquier sospecha de recurrencia de hipotiroidismo hacer las

determinaciones analíticas correspondientes [19]. En el momento presente han podido demostrarse deficiencias enzimáticas, relacionadas con alteraciones genéticas, en algunos casos de hipotiroidismo primario transitorio. Traducirían una situación de deficiencia parcial en la génesis de hormonas tiroideas, solventada posteriormente, pero que podría ponerse otra vez en evidencia en el curso de la infancia o la vida.



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 T_4 y TSH séricas normales, con tiroides "in situ".

5 La información a los padres

La ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente establece como uno de sus principios básicos que “todo profesional que interviene en la actividad asistencial está obligado no sólo a la correcta prestación de sus técnicas, sino al cumplimiento de los deberes de información y de documentación clínica, y al respeto de las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente”.

Para que un programa de cribado sea considerado de calidad es necesario que, además de los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos cuente con otras intervenciones de apoyo a los padres y a los propios pacientes. Para ello es recomendable que el programa de cribado desarrolle material informativo que debe estar disponible en las clases prenatales, los centros de salud etc.

El Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras [156], en el documento “Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras” establece en su recomendación 12 *“Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado del sujeto, sus representantes legales o ambos, según proceda, antes de realizar la actuación. El consentimiento informado se obtendrá de forma expresa y normalmente por escrito; el comité de ética establecerá en que situaciones se podrá obtener de forma verbal. En el caso de enfermedades tratables (o prevenibles), y cuando el programa de cribado forme parte de la práctica*

clínica habitual, el consentimiento explícito podría no ser requerido, siempre que se garantice que la participación esté precedida con la suficiente antelación de una información adecuada (esto es lo que viene denominándose “participación informada”)

Y en su recomendación 14 *“En un programa de cribado en el que se obtengan muestras biológicas debe informarse a los participantes del procedimiento de obtención de la muestra, de su procesamiento, así como de las posibilidades de almacenamiento y usos posteriores de las muestras residuales para investigación biomédica. Asimismo, deberá informarse de la manera en que se protegerá la confidencialidad del donante y de los datos obtenidos....”*

En cuanto a la utilización de muestras biológicas, obtenidas por programas de cribado, para la investigación biomédica, se debe tener en cuenta lo expuesto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica [157], en cuanto a consentimiento informado y derecho a la información y en cuanto a la protección de datos personales y garantías de confidencialidad.

Los padres deben recibir información de los resultados del cribado también en el caso de que éste sea negativo.

Una vez detectado un caso positivo de hipotiroidismo congénito la información a los padres debe centrarse en aspectos generales de la enfermedad (su etiología etc), las pruebas que se van a realizar al niño, la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces para evitar la discapacidad psíquica, la forma de administración del tratamiento y la importancia de un adecuado seguimiento del niño para la consecución de un óptimo desarrollo tanto físico como intelectual [9].

En Anexos se encuentra un ejemplo de información a aportar a los padres de los niños con hipotiroidismo congénito.

Para que las familias entiendan todo el proceso es necesario que la comunicación con el médico sea buena para ello existen algunas alternativas como [30]:

1. Elaborar una buena carpeta de información para los padres que se enfrentan con un resultado positivo en el cribado y que debe ser entregada cuando los padres reciben las noticias.
2. El período de incertidumbre debe mantenerse tan corto como sea posible: son preferibles un rápido envío (uno o dos días) y una rápida comunicación de los resultados de la prueba diagnóstica.
3. Es necesaria una buena entrevista entre los padres y el pediatra o el médico de cabecera.

-
- 
4. Es necesaria una buena formación acerca del cribado de todos aquellos que participan en él, esto es, aquellos que toman la muestra, el médico general, el equipo de consulta y el pediatra. Esto es importante tanto para la salud somática del niño como el estado emocional de los padres.
 5. Debe hacerse un esfuerzo en reducir el número de resultados falsos positivos en el cribado.



6 Indicadores

¿Cuáles son los indicadores que permiten monitorizar la calidad de un programa de detección precoz de hipotiroidismo congénito?

Un indicador es un dato cuantificable que puede utilizarse como guía para conocer y valorar la calidad de diferentes actividades.

En este apartado de la guía se ha incluido una serie de indicadores que permiten evaluar diferentes aspectos del cribado neonatal del hipotiroidismo congénito y de la atención al niño hipotiroideo. Todos ellos se han elaborado desde la perspectiva de un programa poblacional de cribado neonatal.

Los indicadores propuestos han sido escogidos, a modo de ejemplo entre otros posibles, por reunir dos importantes características: su validez como indicadores de calidad y por considerar que la información que aportan es importante que sea registrada.

El objetivo de los indicadores propuestos es facilitar la implantación de las recomendaciones realizadas en esta guía, ya que es importante conocer si se alcanzan los objetivos que se espera obtener con su cumplimiento.

Para cada indicador se ha indicado el criterio de calidad y se ha incluido una descripción operativa de los mismos para garantizar la homogeneidad y calidad de la información a registrar. Estos indicadores pueden además servir para establecer estándares de calidad, entendiendo por estándar de

calidad el grado de cumplimiento exigible a una recomendación y que se define como el rango en el que resulta aceptable el nivel de calidad.

A continuación se relacionan y describen los once indicadores propuestos que, si se obtienen con cierta periodicidad, permiten analizar su evolución a lo largo del tiempo, es decir permiten su monitorización.

Indicadores propuestos:

Nº	Área	Nombre del indicador
1	Cribado	Calidad del momento de la toma de muestra de cribado
2	Cribado	Toma adicional de muestra por muestra de sangre no válida
3	Cribado	Doble cribado en RN prematuros y/o con muy bajo peso y gemelos del mismo sexo
4	Cribado	Falsos positivos del cribado
5	Diagnóstico	Tiempo de espera para confirmación analítica diagnóstica
6	Diagnóstico	Realización de gammagrafía diagnóstica
7	Tratamiento	Administración de dosis terapéutica de Levotiroxina de inicio
8	Tratamiento	Demora terapéutica
9	Seguimiento	Monitorización de los niveles de hormonas tiroideas
10	Seguimiento	Monitorización de la evolución psicomotora
11	Diagnóstico	Confirmación diagnóstica definitiva

Denominación del indicador	1.- Calidad del momento de la toma de muestra de cribado
Criterio calidad	¿Se le realizó la toma de muestra de cribado entre las 48 y las 96 horas de vida?
Justificación	El momento idóneo para la toma de la muestra se sitúa entre las 48 horas y el 4º día de vida ya que en las primeras 24 horas de vida se produce una elevación fisiológica de los niveles de TSH, posiblemente en respuesta a la exposición al frío, que puede dar lugar a un número elevado de falsos positivos. No se recomienda demorar el cribado más allá del 4º día de vida para conseguir un inicio de tratamiento lo más precoz posible pues éste es uno de los factores determinantes del desarrollo intelectual posterior del niño hipotiroideo.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de recién nacidos a los que se le tomó una muestra válida en el momento adecuado}}{\text{Nº total de niños recién nacidos cribados}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Recién nacidos: niños con menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Muestra válida: muestra de sangre que cumple los requisitos especificados por el programa para poder ser analizada y emitir un resultado fiable.</p> <p>Momento adecuado: cuando la toma de muestra se realiza entre las 48 y las 96 horas de vida.</p> <p>Nº total de recién nacidos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>

Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Periodicidad	Generalmente se toma como período de referencia los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluirán del denominador los niños cribados cuya edad a la toma de la muestra válida sea superior a las 4 semanas. Se excluirán del numerador los recién nacidos que a pesar de realizarse la toma de muestra en el momento adecuado, dicha muestra no se considere válida por cualquier motivo: muestra en mal estado, muestra no eluida, sangre escasa, etc.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la base de datos del programa de cribado y, en su defecto, la información procedente de la Historia Clínica de Atención Primaria y/o hospitalaria, en soporte papel y/o electrónico.

Denominación del indicador	2.- Toma adicional de muestra por muestra de sangre no válida
Criterio calidad	¿Se le realizó una segunda toma de muestra de cribado porque la primera no era válida para ser analizada?
Justificación	Unos resultados precisos en el cribado dependen de la buena calidad de las muestras de sangre. La toma de muestra debe realizarse siguiendo las recomendaciones indicadas. Se debe examinar ambos lados del papel de filtro para comprobar que la sangre penetró de forma uniforme y empapó el papel. Las muestras con cantidades insuficientes de sangre y las muestras en mal estado, concentradas, no eluida, etc. pueden dar lugar a resultados falsos negativos.

Fórmula	$\frac{\text{Nº de recién nacidos a los que se realizó una nueva toma de muestra por muestra de sangre no válida}}{\text{Nº total de niños recién nacidos cribados}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Recién nacidos: niños con menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Muestra de sangre no válida: muestra de sangre con sangre insuficiente o mal impregnada, muestra en mal estado, concentrada, no eluida, etc. que no permite su análisis y/o la emisión de un resultado fiable.</p> <p>Nueva toma de muestra: se contabilizará como nueva muestra siempre que haya una o más repeticiones de toma de muestra por cantidad de sangre insuficiente o mal impregnada, muestra en mal estado, concentrada, no eluida, etc.</p> <p>Nº total de recién nacidos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Periodicidad	Generalmente se toma como período de referencia los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluirán del denominador los niños cribados cuya edad a la toma de la muestra válida sea superior a las 4 semanas.
Tipo de Indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la base de datos del programa de cribado y, en su defecto, la información procedente de la Historia Clínica de Atención Primaria y/o hospitalaria, en soporte papel y/o electrónico.

Denominación del indicador	3.- Doble cribado en RN prematuros, con muy bajo peso y/o gemelos
Criterio calidad	¿Si el niño pesaba al nacer menos de 1.500 gr, fue prematuro y/o gemelo, se le realizó una 2ª toma de muestra a las 2-4 semanas de vida?
Justificación	El aumento de TSH que se produce inmediatamente después del nacimiento puede retrasarse en los niños prematuros debido a la inmadurez del mecanismo de autorregulación hipotalámico-hipófiso-tiroideo, por ello, en niños de muy bajo peso (en especial recién nacidos prematuros) y gemelos del mismo sexo debe repetirse el cribado de TSH para detectar aquellos casos en los que su inmadurez puede enmascarar un hipotiroidismo primario.
Fórmula	$\frac{\text{Nº de recién nacidos prematuros, con muy bajo peso y/o gemelos a los que se realiza una 2ª toma de muestra a las 2-4 semanas de vida}}{\text{Nº total de recién nacidos prematuros, con muy bajo peso y/o gemelos cribados}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Recién nacidos prematuros: nacidos con una edad gestacional calculada a partir del primer día del último período menstrual menor de 37 semanas.</p> <p>Recién nacidos con muy bajo peso: nacidos con menos de 1500 gr.</p> <p>Gemelos: especialmente los gemelos univitelinos</p> <p>Nº total de recién nacidos prematuros, con muy bajo peso y/o gemelos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos prematuros, con muy bajo y/o gemelos peso a los que se les tomó al menos una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>

Área geográfica de referencia	Se registrará el hospital donde nació el recién nacido, o en su defecto donde fue ingresado durante las primeras 4 semanas de vida, para poder obtener el indicador desagregado por centro asistencial.
Períodicidad	Generalmente se toma como período de referencia los últimos 6 y 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluirán del denominador los niños prematuros, con muy bajo peso y/o gemelos cribados cuya edad a la toma de la primera muestra válida sea superior a las 4 semanas. Se excluirán del numerador los recién nacidos prematuros, con muy bajo peso y/o gemelos cribados que, a pesar de realizarse la primera toma de muestra en las primeras 4 semanas, la muestra de sangre no se considere válida por cualquier motivo: muestra en mal estado, muestra no eluida, sangre escasa, etc.
Tipo de Indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la base de datos del programa de cribado y, en su defecto, la información procedente de la Historia Clínica hospitalaria, en soporte papel y/o electrónico.

Denominación del indicador	4.- Falsos positivos del cribado
Criterio calidad	¿Si el niño no fue diagnosticado de HC, se le realizó más de una prueba válida de cribado y/o una prueba analítica de confirmación por sospecha de HC?
Justificación	Debería usarse valores de referencia de TSH ajustados por edad para todos los análisis. Se sugiere que el punto de corte se establezca como percentil 97,5 para cada grupo de edad. Cuando se produce puntos de corte ajustados por la edad se produce una reducción del 50% en el número de valores anormales.

Fórmula	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de recién nacidos con resultado falsos positivos de la prueba de cribado}}{\text{N}^\circ \text{ total de niños recién nacidos cribados}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Recién nacidos: niños de menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Resultado falso positivo: recién nacido al que se le solicita realizar un segundo cribado o pruebas diagnóstica de confirmación tras obtener una TSH superior a los 10 mU/L, en al menos una prueba de cribado, sin que finalmente sea diagnosticado de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Nº total de recién nacidos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Períodicidad	Generalmente se toma como período de referencia los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	<p>Se excluirán del denominador los niños cribados cuya edad a la toma de la muestra válida sea superior a las 4 semanas.</p> <p>Se excluirán del numerador los recién nacidos que a pesar de realizarse la toma de muestra en el momento adecuado dicha muestra no se considere válida por cualquier motivo: muestra en mal estado, muestra no eluida, sangre escasa, etc.</p>
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la base de datos del programa de cribado y, en su defecto, la información procedente de la Historia Clínica de Atención Primaria y/o hospitalaria, en soporte papel y/o electrónico.

Denominación del indicador	5.- Tiempo de espera para confirmación analítica
Criterio calidad	¿Tras el resultado de sospecha de HC por TSH mayor de 20U/L en el cribado se confirmó serológicamente en 24 horas?
Justificación	La determinación de los niveles séricos de hormona tiroidea es fundamental para la confirmación analítica. Las determinaciones realizadas en papel de filtro no son diagnósticas. Toda sospecha de HC debe ser confirmada con análisis en suero, en muestras de sangre extraídas por punción venosa. El estudio de confirmación diagnóstica implica además la realización de una anamnesis familiar y personal; búsqueda de síntomas y signos clínicos, estudio morfológico del tiroides y valoración de la maduración ósea.
Fórmula	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de recién nacidos con resultados de determinaciones analíticas de confirmación en 24 horas tras un cribado con resultado de sospecha de HC}}{\text{N}^\circ \text{ total de recién nacidos con resultado de cribado de sospecha de HC}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Recién nacidos: niños de menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Determinaciones analíticas de confirmación: determinación de niveles séricos de hormonas tiroideas.</p> <p>Resultados en 24 horas: se contabilizará a partir del momento en que se dispone de información registrada en el laboratorio de referencia del programa de cribado.</p> <p>Recién nacidos con sospecha de HC recién nacido con un resultado de TSH mayor de 20 mU/L en una prueba de cribado.</p> <p>Recién nacidos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>

Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Períodicidad	Generalmente se toma un período de referencia los últimos 6 y 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluirán del denominador los niños cribados cuya edad a la toma de la muestra válida sea superior a las 4 semanas. Se excluirán del numerador los recién nacidos que a pesar de realizarse la toma de muestra en el momento adecuado dicha muestra no se considere válida por cualquier motivo: muestra en mal estado, muestra no eluida, sangre escasa, etc.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la base de datos del programa de cribado.

Denominación del indicador	6.- Realización de gammagrafía diagnóstica
Criterio calidad	¿Se le realizó al niño una gammagrafía en la primera semana de inicio del tratamiento?
Justificación	El estudio de confirmación diagnóstica requiere la realización de pruebas de imagen destinadas a establecer la etiología. La gammagrafía es una prueba útil para diagnosticar la existencia o no de tejido tiroideo. Se recomienda realizar la gammagrafía con I^{123} y si no se dispone de él con Tc^{99} . La gammagrafía debe realizarse en el momento de la toma de muestra para confirmación o, todo lo más tarde, en la primera semana tras el inicio del tratamiento.

<p>Fórmula</p>	<p>Nº de recién nacidos con sospecha de hipotiroidismo congénito a los que se les realiza una gammagrafía para establecer la etiología del HC antes del inicio del tratamiento o en la primera semana de inicio del mismo</p> <hr/> <p>Nº total de recién nacidos que inician tratamiento por sospecha de HC</p> <p style="text-align: right;">x 100</p>
<p>Descripción de términos</p>	<p>Recién nacidos: niños de menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Gammagrafía: se contabilizarán todas las gammagrafías realizadas para establecer la etiología del HC, ya sean realizadas con ¹²³I, o con Tc^{99m}.</p> <p>Primera semana de inicio de tratamiento: se contabilizará a partir de la fecha de la consulta en la que se prescribe el tratamiento.</p> <p>Recién nacidos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>
<p>Área geográfica de referencia</p>	<p>Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.</p>
<p>Periodicidad</p>	<p>Generalmente se toma como período de referencia los últimos 6 y 12 meses.</p>
<p>Criterios de exclusión</p>	<p>Niños no detectados a través del programa de cribado</p>
<p>Tipo de indicador</p>	<p>Proceso</p>
<p>Fuentes de datos</p>	<p>Se tomará como fuente de información la Historia Clínica del paciente en soporte papel y/o electrónico.</p>

Denominación del indicador	7.- Administración de dosis terapéutica de Levo-tiroxina de inicio
Criterio calidad	¿Se le administró una dosis de Levo-tiroxina de 10 a 15µg/Kg peso/día al inicio del tratamiento?
Justificación	Se recomienda una dosis de Levo-tiroxina al inicio del tratamiento de 10 a 15µg/Kg de peso/día en función de la severidad de la enfermedad. No se ha encontrado efectos adversos con la utilización de estas dosis de inicio.
Fórmula	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de recién nacidos con sospecha de HC a los que se les administró la dosis recomendada al inicio del tratamiento}}{\text{N}^\circ \text{ total de recién nacidos tratados por sospecha de HC}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Recién nacidos: niños con menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Dosis inicial recomendada: administración al inicio del tratamiento de una dosis de Levo-tiroxina de 10 a 15µg/K. de peso/día en función de la severidad de la enfermedad.</p> <p>Recién nacidos cribados: se considerarán cribados todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.

Periodicidad	Generalmente se toma un período de referencia los últimos 6 y 12 meses.
Criterios de exclusión	Niños no detectados a través del programa de cribado.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la Historia Clínica del paciente en soporte papel y/o electrónico.

Denominación del indicador	
8.- Demora terapéutica	
Criterio calidad	¿Inició el tratamiento con Levo-tiroxina antes de los 14 días de vida?
Justificación	Se debe instalar el tratamiento con Levo-tiroxina lo antes posible, en ningún caso más tarde de las 2 primeras semanas de vida. De la precocidad del diagnóstico y tratamiento dependerá en gran medida el cociente intelectual futuro del niño porque la protección de la T4 materna desaparece tras el nacimiento. El tratamiento con Levo-tiroxina puede administrarse inmediatamente ante la sospecha de un caso positivo, en el mismo día en que se toma la muestra de suero para la confirmación diagnóstica, antes de disponer de resultados. La realización de exámenes complementarios, como la gammagrafía, nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.
Fórmula	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de recién nacidos cribados con diagnóstico inicial de HC que iniciaron tratamiento antes de los 14 días de vida}}{\text{N}^\circ \text{ total de recién nacidos cribados tratados por diagnóstico inicial de HC}} \times 100$

<p>Descripción de términos</p>	<p>Recién nacidos: niños con menos de 4 semanas de vida a los que se les toma una muestra de sangre en el marco de un programa de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Fecha inicio de tratamiento: se contabilizará la fecha de inicio de tratamiento con Levo-tiroxina registrada en la Historia clínica del paciente.</p> <p>Tratados por diagnóstico inicial de HC recién nacido a los que se inició tratamiento con Levo-tiroxina tras confirmación analítica de sospecha de HC.</p> <p>Recién nacidos cribados: se considerarán todos los recién nacidos a los que se les tomó una muestra de sangre válida para la detección de hipotiroidismo congénito antes de superar las 4 semanas de vida, en el marco de un programa de cribado neonatal, y se disponga de información sobre el resultado del cribado.</p>
<p>Área geográfica de referencia</p>	<p>Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los recién nacidos cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.</p>
<p>Periodicidad</p>	<p>Generalmente se toma como período de referencia los últimos 6 y 12 meses.</p>
<p>Criterios de exclusión</p>	<p>Niños no detectados a través del programa de cribado.</p>
<p>Tipo de indicador</p>	<p>Proceso</p>
<p>Fuentes de datos</p>	<p>Se tomará como fuente de información la Historia Clínica del paciente en soporte papel y/o electrónico.</p>

Denominación del indicador	9.- Monitorización de los niveles de hormonales tiroideas
Criterio calidad	¿Se le realizó al niño determinaciones analíticas con la periodicidad adecuada para ajustar la dosis de Levo-tiroxina?
Justificación	<p>En las revisiones periódicas para el seguimiento de los niños en tratamiento las determinaciones analíticas son el elemento fundamental para ajustar las dosis terapéuticas. Para monitorizar los niveles de hormonas tiroideas se recomienda realizar las determinaciones séricas hormonales periódicas recomendadas hasta que se complete su crecimiento.</p> <p>Aunque los intervalos deberían ser más frecuentes cuando se dude del cumplimiento, cuando se obtengan valores anormales y a las 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de Levo-tiroxina.</p>
Fórmula	$\frac{\text{Nº de niños de 1 año de edad o menos en tratamiento por diagnóstico inicial de HC, que realizan las determinaciones séricas de hormonas tiroideas con la periodicidad recomendada}}{\text{Nº total de niños de menos o igual a 1 año de edad en tratamiento por diagnóstico inicial de HC}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Niños en tratamiento por diagnóstico inicial de HC: niños a los que se inició tratamiento con Levo-tiroxina por diagnóstico inicial de HC y que hayan sido detectados en el marco del programa de cribado neonatal. Se contabilizarán los niños durante todo el periodo mientras persista la sospecha de HC y no se detendrá el seguimiento salvo que se confirme un caso de hipotiroidismo congénito transitorio.</p> <p>Periodicidad recomendada: se consideran necesarias las determinaciones séricas de FT₄ y TSH con la siguiente periodicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> > a las 2-4 semanas después de iniciado el tratamiento con Levo-tiroxina > cada 1-2 meses durante los primeros 6 meses de vida > cada 2-3 meses durante el primer año.

Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los niños cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Periodicidad	Se tomará como período de referencia los últimos 3, 6 y 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluirán los niños no detectados por el programa. Se excluirán los niños mayores de 1 año.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la Historia Clínica del paciente en soporte papel y/o electrónico.

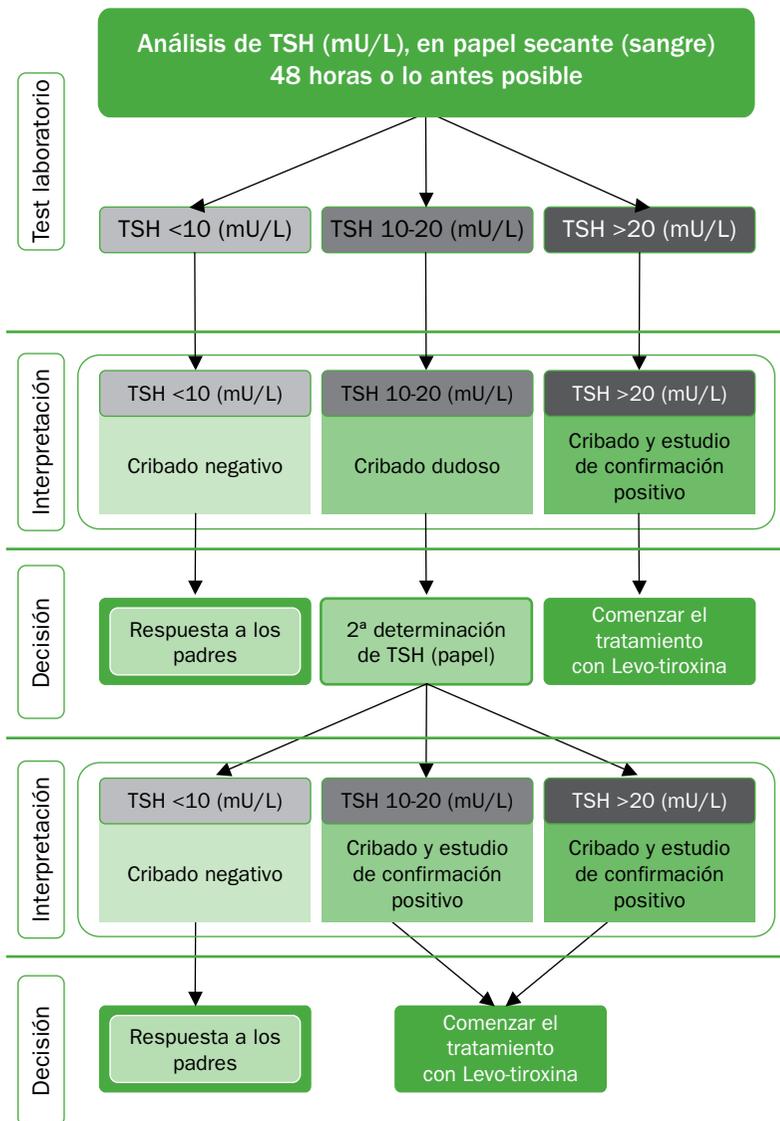
Denominación del indicador	
10.- Monitorización de la evolución psicomotora	
Criterio calidad	¿Se le realizó al niño evaluación psicomotora a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses de edad?
Justificación	<p>El control del desarrollo neuropsicológico es un aspecto de gran importancia en el estudio de la evolución de los niños tiroideos.</p> <p>En las revisiones periódicas para el seguimiento de los niños en tratamiento por sospecha o confirmación de HC se recomienda la utilización periódica de baterías y escalas estandarizadas de desarrollo neurológico, de forma específica aquellas de mayor difusión internacional con adaptaciones al país objeto de estudio y la comparación de los resultados obtenidos con estándares propios.</p>
Fórmula	$\frac{\text{Nº de niños de 3 o menos años de edad en tratamiento por sospecha o confirmación de HC, que realizan evaluaciones psicomotoras con al menos la periodicidad recomendada}}{\text{Nº total de niños de 3 o menos años de edad en tratamiento por sospecha o confirmación de HC}} \times 100$

Descripción de términos	<p>Niños en tratamiento por sospecha o confirmación de HC: niños a los que se inició tratamiento con Levo-tiroxina por sospecha o confirmación de HC y que hayan sido detectados en el marco del programa de cribado neonatal. Se contabilizarán todos los niños mientras exista sospecha de HC y se detendrá su seguimiento tan pronto se confirme un caso de hipotiroidismo congénito transitorio.</p> <p>Períodicidad recomendada: Se recomienda realizar las evaluaciones psicomotoras a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses de edad.</p> <p>> Se considerará correcta toda evaluación que no difiera más de 1-2 meses sobre la periodicidad recomendada.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los niños cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Períodicidad	Se tomará como período de referencia los últimos 6 y 12 meses.
Criterios de exclusión	Se excluirán los niños no detectados por el programa. Se excluirán los niños mayores de 3 años.
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la Historia Clínica del paciente en soporte papel y/o electrónico.

Denominación del indicador	11.- Confirmación diagnóstica definitiva (verdaderos positivos)
Criterio de calidad	¿Si a un niño con diagnóstico inicial de HC no fue posible completar la investigación del diagnóstico etiológico, se le realizó reevaluación diagnóstica a los tres años?
Justificación	Para la confirmación diagnóstica definitiva se recomienda realizar la reevaluación diagnóstica a los 3 años de vida cuando no haya sido posible completar la investigación del diagnóstico etiológico en el período neonatal. Se incluyen en la reevaluación diagnóstica todos los casos de hipotiroidismo congénito, salvo en aquellos casos en los que se haya confirmado una ectopia glandular.

Fórmula	$\frac{\text{N}^\circ \text{ de niños con diagnóstico confirmado de HC a los 3 años de vida}}{\text{N}^\circ \text{ total de niños con diagnóstico inicial de HC}} \times 100$
Descripción de términos	<p>Niños con diagnóstico confirmado de HC: se consideran casos confirmados (verdaderos positivos) los niños con diagnóstico definitivo de hipotiroidismo congénito. También se consideran los casos confirmados tras reevaluación diagnóstica a los 3 años de vida así como las ectopias.</p> <p>Reevaluación diagnóstica: la reevaluación se realiza con una retirada de la Levo-tiroxina durante 4 semanas. Antes y después de la retirada del tratamiento se miden las concentraciones de FT4 y TSH. Si las concentraciones de FT4 disminuyen y las de TSH aumentan, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.</p> <p>Hipotiroidismo transitorio: 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 T4 y TSH séricas normales, con tiroides “in situ”.</p> <p>Diagnóstico inicial de HC: se contabilizarán en el denominador todos los niños cuyo resultado de la prueba de cribado haya sido una TSH mayor de 20 mU/L y tengan un diagnóstico inicial de HC.</p>
Área geográfica de referencia	Se indicará el área geográfica de referencia para delimitar los niños cuyos padres residen en esa área geográfica, en el período de estudio.
Períodicidad	Se tomará como período de referencia los últimos 12 meses.
Criterios de exclusión	<p>Se excluirán los niños no detectados dentro del programa de cribado.</p> <p>Se excluirán los niños mayores de 3 años.</p> <p>Se excluirán los niños con diagnóstico etiológico inicial de ectopia.</p>
Tipo de indicador	Proceso
Fuentes de datos	Se tomará como fuente de información la Historia Clínica del paciente en soporte papel y/o electrónico.

7 Algoritmo





GLOSARIO

- **Ensayo aleatorizado y controlado:** estudio experimental en el que los sujetos son asignados al azar para recibir un tratamiento/intervención experimental o de control. La eficacia relativa de la intervención se evalúa comparando las tasas de acontecimientos y los resultados finales de los dos grupos.
- **Estudio de cohortes:** estudio en el que se pueden identificar subgrupos de una población definida que están, han estado o pueden estar en el futuro, o no estarlo, o estarlo en diferentes grados, expuestos a un factor o factores que hipotéticamente pueden influir sobre la probabilidad de aparición de una enfermedad u otro resultado final determinado.
- **Estudio de casos y controles:** estudio que se inicia identificando las personas que presentan la enfermedad (u otra variable de resultado final) de interés y un grupo control adecuado de personas que no presentan la enfermedad.
- **Estudio observacional:** estudio epidemiológico en el que se investiga la variación natural en la exposición para explorar las asociaciones entre la exposición y el resultado para la salud. Los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes son dos tipos de estudio observacional.
- **Estudio prospectivo:** estudio en el que los sujetos incluidos son seguidos durante un período de tiempo registrando los acontecimientos a medida

que suceden. Los estudios prospectivos pueden ser de varios tipos, incluyendo los de cohortes o los ensayos aleatorizados y controlados.

- **Estudio retrospectivo:** estudio que incluye observaciones obtenidas en el momento en que se recogen los datos y también con anterioridad. Los estudios de casos y controles son siempre retrospectivos.
- **Evidencia:** hechos o datos concretos, documentados, en los que ha de fundamentarse la valoración de cada uno de los subcriterios.
- **Guía:** declaración desarrollada de forma sistemática para ayudar a los médicos y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria adecuada para unas circunstancias clínicas específicas.
- **Grado de recomendación:** código asociado a una recomendación de una guía que indica la solidez de la evidencia científica en la que se fundamenta dicha recomendación.
- **Jerarquía de la evidencia:** jerarquía establecida de tipos de estudios, basada en el grado de certeza que puede atribuirse a las conclusiones de un estudio bien desarrollado.
- **Nivel de evidencia:** código asociado a un estudio que indica qué lugar ocupa en la jerarquía de la evidencia y hasta qué punto se ha adherido bien a los principios metodológicos establecidos.
- **Recomendación:** curso de acción recomendado por el equipo de elaboración de la guía a partir de la evaluación de la evidencia en que se sustenta.
- **Revisión:** resumen de los puntos principales y tendencias en la literatura de investigación sobre un determinado tema. Una revisión no se considera sistemática a menos que se haya efectuado una amplia búsqueda bibliográfica para garantizar que se cubren todos los aspectos del tema, y que se lleva a cabo una evaluación de la calidad de los estudios principales.
- **Revisión sistemática:** revisión en la que la evidencia aportada por los estudios científicos se ha identificado, informado y sintetizado siguiendo una metodología bien establecida.
- **Serie de casos:** descripción de varios casos de una enfermedad determinada, cubriendo habitualmente la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
- **Tabla de evidencia:** resumen tabulado de los resultados de una colección de estudios que, tomados en conjunto, representan las pruebas o estudios científicos que apoyan una recomendación particular o una serie de recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook [monografía en internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006. [Citado 8 feb 2006]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
2. Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation [página en Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. [Citado 20 sept 2006]. Disponible en: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
3. Albus Aparicio MA, Ares Segura S, Perez Yuste P, Rodríguez Arnau MD, Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo congénito. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Guías diagnóstico terapéuticas en endocrinología pediátrica. 2003 [Citado 26 sept 2006]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm> [20 p.]
4. Mayayo Dehesa E, Ferrández Longas A, Labarta Aizpun J. Screening neonatal de hipotiroidismo. En: Ferrández Longás A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarraz R, editores. Algoritmos Diagnóstico-Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 1997. p. 11-20.
5. Mayayo E, Santisteban P, Labarta JI, Ferrández A. Hipotiroidismo Congénito. En: M Pombo, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. En prensa 2008.

6. López-Siguero JP. Hipotiroidismo congénito. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. *Tiroides: Actualizaciones en Endocrinología-5*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999. p. 165-179.
7. Oyarzabal M, Chueca M, Elso J, Sola A, Comisión de Tiroides de la SEEP. Screening neonatal del Hipotiroidismo Congénito: resultados del programa de Navarra. *An Sist Sanit Navar*. 1998;21(3):331-9.
8. Patología tiroidea [monografía en Internet]. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Sección de la Asociación Española de Pediatría. 3er curso de Formación de Postgrado. Sevilla, 1997. [Citado 3 nov 2005] Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
9. Grupo de Trabajo del Tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (SEEP). Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC). *An Esp Pediatr*. 1995;43(1):53-8.
10. Asociación Española de Cribado Neonatal (aecne). Programas de Cribado neonatal en España [página en Internet]. Madrid. Asociación Española de Cribado Neonatal (aecne). [Actualizado dic 2006; citado 28 ene 2008]. Disponible en: <http://www.aecne.es/pdf/datos2006.pdf>.
11. Programas de cribado neonatal en España. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular [página en Internet]. Comisión de errores metabólicos congénitos. 2003. [Citado 4 mayo 2005]. Disponible en: <http://www.seqc.es/cemc/Report%20Spain%20Web.pdf>
12. Mayayo Dehesa E, Ferrández Longas A, Labarta Aizpun J. Seguimiento del niño diagnosticado por screening neonatal. *An Esp Pediatr*. 1999;59-64.
13. Galbe Sánchez-Ventura J. Cribado neonatal de metabolopatías congénitas. *PrevInfad* (Grupo de trabajo AEPap/PAPPS semFYC). Agosto de 2003. [Citado 3 nov 2005]. Disponible en: http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_hipotiroidismo.pdf.
14. American Academy of Pediatrics. Screening neonatal del hipotiroidismo congénito: pautas recomendadas. *Pediatrics* (ed esp). 1993;35(6):74-80.
15. Hopwood NJ. Treatment of the infant with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002;141(6):752-4.
16. Bernal J. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central. *An Esp Pediatr*. 2002;56(Supl 4):38-41.

17. Rodríguez Arnao M, Rodríguez Sánchez A, Pose Cabarcos A, Rodríguez Arnao J. Tratamiento del hipotiroidismo. *An Esp Pediatr.* 2002;56(Supl 4):53-61.
18. Cassán A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003;111(5):1055-60.
19. American Academy of Pediatrics, American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117(6): 2290-303.
20. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 1999; 52: 49-52.
21. Bergoglio LM, Mestman JH editores. Guía de Consenso para el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Tiroidea. Washington: The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB). 2002. [Citado 10 oct 2005]. Disponible en: www.nacb.org.
22. Vicens-Calvet E, Bargadá M. Cribado, diagnóstico definitivo y seguimiento del hipotiroidismo congénito. *Endocrinol Nutr.* 2002;49(3):84-7.
23. Mayayo Dehesa E, Ferrández Longas A, Labarta Aizpun J. Protocolo diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo neonatal. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. 10º Curso de Formación de Postgrado de la SEEP; Puerto de Santa María, Cádiz 2004.
24. M. Pombo, A. Carvalho, L. Castro-Feijóo, P. Cabanas, C. Heredia, J. Barreiro, R Piñeiro. Laboratorio y patología tiroidea. Libro de Ponencias del 57 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. En prensa 2008
25. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2002;140(3):311-4.
26. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003;143(5):587-91.
27. Simpson J, Williams FL, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Ogston SA, et al. Serum thyroid hormones in preterm infants and relationships to indices of severity of intercurrent illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1271-9.

28. Perales Ayala M. Despistaje Neonatal. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. *Tiroides: Actualizaciones en Endocrinología-5*. Madrid: McGraw-Hill, 1999. p. 133-43.
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Blood collection on filter paper for newborns screening programs; Approved Standard. 4ª ed. NCCLS publicatión LA4-A4.
30. Tymstra T. False Positive Results in Screening Tests: Experiences of Parents of Children Screened for Congenital Hypothyroidism. *Fam Pract*. 1986;3(2):92-6.
31. Sociedad Española de Biquímica Clínica y Patología Molecular. Procedimiento para la obtención y recogida de especimenes de sangre sobre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Quím clín* (1994). 2001;20(2):81-8.
32. Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem*. 2004;37(9):791-7.
33. Allen DB, Sieger JE, Litsheim T, Duck SC. Age-Adjusted Thyrotropin Criteria for Neonatal Screening for Hypothyroidism. *J Pediatr*. 1990;117(2):309-12.
34. Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Prieto L, Bengolea S, Perez A, Larosa A, et al. Early newborn screening for congenital hypothyroidism -TSH levels in the first 48 h of life. *Screening*. 1995;4(3):149-54.
35. Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child*. 1998;79(1):F70-2.
36. Bona G, Chivato L, Campra D, Paniccia P, Zaffaroni M, Costa L, et al. Thyroid Autoimmunity - Really an Important Cause of Sporadic Congenital Hypothyroidism. *Panminerva Med*. 1991;33(3):145-51.
37. Chan LYS, Lau TK, Chiu PY, Wing-KinWong G, Leung TN. Levels of cord blood thyroid stimulating hormone after external cephalic version. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(10):1076-80.
38. Chan LYS, Leung TN, Lau TK. Influences of perinatal factors on cord blood thyroid-stimulating hormone level. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(11):1014-8.
39. Miyamoto N, Tsuji M, Imataki T, Nagamachi N, Hirose S, Hamada Y. Influence of mode of delivery on fetal pituitary-thyroid axis. *Acta Paediatr Jpn*. 1991;33(3):363-8.

40. Fuse Y, Wakae E, Nemoto Y, Uga N, Tanaka M, Maeda M, et al. Influence of perinatal factors and sampling methods on TSH and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinol Jpn.* 1991;38(3):297-302.
41. Ordookhani A, Mirmiran P, Najafi R, Hedayati M, Azizi F. Congenital hypothyroidism in Iran. *Indian J Pediatr.* 2003;70(8):625-8.
42. del Cerro Marin M, Ruiz A, Garcia-Guereta L, Bartolome F, Burgueros M, Vidal M, et al. Alteraciones de la función tiroidea en niños con cardiopatía congénita tras la realización de cateterismo con contrastes yodados. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(4):517-24.
43. Linder N, Sela B, German B, Davidovitch N, Kuint J, Hegesh J, et al. Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child.* 1997;77(3):F239-40.
44. Dembinski J, Arpe V, Kroll M, Hieronimi G, Bartmann P. Thyroid function in very low birthweight infants after intravenous administration of the iodinated contrast medium Iopromide. *Arch Dis Child.* 2000;82(3):F215-7.
45. Kovacikova L, Kunovsky P, Skrak P, Hraska V, Kostalova L, Tomeckova E. Thyroid hormone metabolism in pediatric cardiac patients treated by continuous povidone-iodine irrigation for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(6):1037-41.
46. Vain E, Bompard Y, Clement K, Laplanche S, Dekermadec S, Aufrant C. Thyroid Effect of Iodinated Antiseptic Application in Neonates. *Arch Pediatr.* 1994;1(9):795-800.
47. Ward LS, Kunii IS, de Barros Maciel RM. Thyroid stimulating hormone levels in cord blood are not influenced by non-thyroidal mothers' diseases. *Sao Paulo Med J.* 2000;118(5):144-7.
48. Cassa A, Colli C, Piazzini S, Bozza D, Zappulla F, Balsamo A, et al. Results of screening of congenital hypothyroidism and iodine excess in neonatal age. *Ann Ist Super Sanita.* 1998;34(3):337-41.
49. Harada S, Ichihara N, Arai J, Honma H, Matsuura N, Fujieda K. Influence of iodine excess due to iodine-containing antiseptics on neonatal screening for congenital hypothyroidism in Hokkaido prefecture, Japan. *Screening.* 1994;3(3):115-23.
50. Lin CP, Chen W, Wu KW. Povidone-Iodine in Umbilical-Cord Care Interferes with Neonatal Screening for Hypothyroidism. *Eur J Pediatr.* 1994;153(10):756-8.

51. Oltarzewski M, Szymborski J. Neonatal hypothyroid screening in monitoring of iodine deficiency and iodine supplementation in Poland. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(2 Suppl):27-31.
52. Barakat M, Carson D, Hetherington AM, Smyth P, Leslie H. Hypothyroidism Secondary to Topical Iodine Treatment in Infants with Spina-Bifida. *Acta Paediatr.* 1994;83(7):741-3.
53. Zahidi A, Draoui M, Mestassi M. Iodine status and use of iodized antiseptics in the mother/newborn couple. *Therapie.* 1999; 54(5):545-8.
54. Novaes M, Biancalana MM, Garcia SA, Rassi I, Romaldini JH. Elevation of Cord-Blood TSH Concentration in Newborn-Infants of Mothers Exposed to Acute Povidone-Iodine During Delivery. *J Endocrinol Invest.* 1994;17(10):805-8.
55. Koga Y, Sano H, Kikukawa Y, Ishigouoka T, Kawamura M. Effect on neonatal thyroid function of povidone-iodine used on mothers during perinatal period. *J Obstet Gynaecol.* 1995;21(6):581-5.
56. Gordon CM, Rowitch DH, Mitchell ML, Kohane IS. Topical Iodine and Neonatal-Hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(12):1336-9.
57. Kantor Herring MJ, Leef KH, Locke RG, Stefano JL, Bartoszesky L, Paul DA. Are perinatal risk factors helpful in predicting and optimizing treatment strategies for transient hypothyroxinemia in very-low-birth-weight infants? *Am J Perinatol.* 2003;20(6):333-9.
58. Jeng MJ, Lin CY, Soong WJ, Hsiao KJ, Hwang B, Chiang SH. The effect of povidone-iodine on thyroid function of neonates with different birth sizes. *Acta Paediatr Sin.* 1998;39(6):371-5.
59. Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr.* 1997;131(3):434-9.
60. Parravicini E, Fontana C, Paterlini GL, Tagliabue P, Rovelli F, Leung K, et al. Iodine, thyroid function, and very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1996;98(4):730-4.
61. Brown RS, Bloomfield S, Bednarek FJ, Mitchell ML, Braverman LE. Routine skin cleansing with povidone-iodine is not a common cause of transient neonatal hypothyroidism in North America: A prospective controlled study. *Thyroid.* 1997;7(3):395-400.
62. Yılmaz D, Tezic HT, Zorlu P, Firat S, Başaloglu E, Kutlu AO. Single dose povidone-iodine on thyroid function and urinary iodine excretion. *Indian J Pediatr.* 2003;70(8):675-7.

63. Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, et al. Postnatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Chemosphere*. 1998;37(9-12):1789-93.
64. Fetter WPF, Waals-Van de Wal C, Van Eyck J, Samson G, Bongers-Schokking JJ. Thyroid hormone concentrations in preterm infants born to pre-eclamptic women with placental insufficiency. *Acta Paediatr*. 1998;87(2):186-90.
65. Grosso S, Berardi R, Cenni M, Morgese G. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: A follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(10):699-702.
66. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol*. 2004;24(6):397-9.
67. Matsumura LK, Born D, Kunii IS, Franco DB, Maciel RM. Outcome of thyroid function in newborns from mothers treated with amiodarone. *Thyroid* 1992;2(4):279-81.
68. Plomp TA, Vulsmas T, Devijlder JJM. Use of Amiodarone During Pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod. Biol*. 1992;43(3):201-7.
69. Kovacikova L, Kunovsky P, Lakomy M, Skrak P, Misikova Z, Siman J, et al. Thyroid hormone status after cardiac surgery in infants with delayed sternal closure and continued use of cutaneous povidone-iodine. *Endocr Regul*. 2003;37(1):3-9.
70. Brogan TV, Bratton SL, Lynn AM. Thyroid function in infants following cardiac surgery: comparative effects of iodinated and noniodinated topical antiseptics. *Crit Care Med*. 1997;25(9):1583-7.
71. Kovacikova L, Kunovsky P, Lakomy M, Skrak P, Hraska V, Kostalova L, et al. Thyroid function and ioduria in infants after cardiac surgery: Comparison of patients with primary and delayed sternal closure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(2):154-9.
72. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Berman GF, Nelson JC. Suppression of the pituitary thyroid axis after cardiopulmonary bypass in the neonate. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(4):1078-82.
73. Mitchell IM, Pollock JC, Jamieson MP, Donaghey SF, Paton RD, Logan RW. The effects of cardiopulmonary bypass on thyroid function in infants weighing less than five kilograms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(4):800-5.

74. van Trotsenburg ASP, Vulmsa T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJM. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1512-5.
75. Belet N, Imdat H, Yanik F, Kucukoduk S. Thyroid function tests in preterm infants born to preeclamptic mothers with placental insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(8):1131-5.
76. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tarnir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):232-41.
77. Leung WC, Chan KKL, Lao TT. Neonatal hyperthyrotropinemia in gestational diabetes mellitus and perinatal complications. *Neuroendocrinology.* 2004;80(2):124-8.
78. Sunartini, Nakamura H. Thyroid function in newborn infants from goitrous and non goitrous mothers. *Kobe J Med Sci.* 1991;37(6):265-71.
79. Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: Results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(4):301-4.
80. Fippi L, Cecchi A, Tronchin M, Dani C, Pezzati M, Seminara S, et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2004;163(1):7-13.
81. Das SC, Isichei UP, Otokwula AA, Emokpae MA, Mohammed AZ. Neonatal chemical hypothyroidism in Nigeria. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24(3):237-40.
82. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid.* 2004;14(12):1077-83.
83. Kelsh MA, Buffler PA, Daaboul JJ, Rutherford GW, Lau EC, Barnard JC, et al. Primary congenital hypothyroidism, newborn thyroid function, and environmental perchlorate exposure among residents of a Southern California community. *J Occup Environ Med.* 2003;45(10):1116-27.
84. Lamm SH, Doemland M. Has perchlorate in drinking water increased the rate of congenital hypothyroidism? *J Occup Environ Med.* 1999;41(5):409-11.
85. Ilicki A, Larsson A, Karlsson FA. Circulating Thyroid Antibodies in Congenital Hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(8-9):805-11.

86. Rocchi MB, Perlini C, Ciatti R, Burroni M. Is the birthdate a risk factor for congenital hypothyroidism? A statistical answer based on personal experience. *Minerva Pediatr.* 2001;53(6):531-6.
87. Veiga CM, Monteiro CB, Fonseca AA, Carvajal S, Guimaraes MM. Congenital hypothyroidism screening: seasonal variations of TSH levels. *J Pediatr (RÑ J).* 1998;74(5):383-8.
88. Gu Y, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. *Thyroid.* 2007;17(9):869-74.
89. Chan LYS, Chiu PY, Lau TK. Cord blood thyroid-stimulating hormone level in twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(1):28-31.
90. Feleke Y, Enquoselassie F, Deneke F, Abdulkadir J, Hawariat GW, T²ahun M, et al. Neonatal congenital hypothyroidism screening in Addis Ababa, Ethiopia. *East Afr Med J.* 2000;77(7):377-81.
91. Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr.* 2002;56(supl 4):42-52.
92. Mayayo Dehesa E, Puga B, Labarta JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo congénito [página en Internet]. En: XX Congreso SEPEAP Granada 2006 [Citado 15 dic 2006] Disponible en: http://www.sepeap.es/Granada2006/conferencias-pdf/SP_Tiroides_hipotiroidismo_congenito.pdf.
93. Verelst J, Chanoine JP, Delange F. Radionuclide Imaging in Primary Permanent Congenital Hypothyroidism. *Clin Nucl Med.* 1991;16(9):652-5.
94. el-desouki M, Aljurayyan N, Alnuaim A, Alherbish A, Abobakr A, Almazrou Y, et al. Thyroid Scintigraphy and Perchlorate Discharge Test in the Diagnosis of Congenital Hypothyroidism. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(9):1005-8.
95. Takashima S, Nomura N, Tanaka H, Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. *Am J Neuroradiol.* 1995;16(5):1117-23.
96. Meller J, Zappel H, Conrad M, Roth C, Emrich D, Becker W. Diagnostic value of (123)Iodine scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105:24-7.

97. Panoutsopoulos G, Mengreli C, Ilias I, Batsakis C, Christakopoulou I. Scintigraphic evaluation of primary congenital hypothyroidism: results of the Greek screening program. *Eur J Nucl Med* 2001;28(4):529-33.
98. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodine (I-123) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004;114(6):E683-8.
99. Sfakianakis GN, Ezuddin SH, Sanchez JE, Eidson M, Cleveland W. Pertechnetate scintigraphy in primary congenital hypothyroidism. *J Nucl Med*. 1999;40(5):799-804.
100. Kiratli PO, Gordon I, Nagaraj N. Neonatal hypothyroid disease - Absent salivary gland evident on technetium-99m pertechnetate scan. *Clin Nucl Med*. 2001;26(4):310-3.
101. Lobo G, de Guevara DL, Arnello F, Perez A, Vivanco X, Bruggendieck B, et al. Tc99m-pertechnetate thyroid scintigraphy in newborns with congenital hypothyroidism. *Rev Med Ch²*. 2003;131(3):283-9.
102. Chanoine JP, Toppet V, Body JJ, Van Vliet G, Lagasse R, Bourdoux P, et al. Contribution of thyroid ultrasound and serum calcitonin to the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1990;13(2):103-9.
103. Ueda D, Mitamura R, Suzuki N, Yano K, Okuno A. Sonographic Imaging of the Thyroid-Gland in Congenital Hypothyroidism. *Pediatr Rad*. 1992;22(2):102-5.
104. López-Siguero JP. Hipotiroidismo congénito por anomalía en la síntesis o acción de las hormonas tiroideas [monografía en Internet]. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Patología tiroidea. 3º Curso de formación de postgrado. Sevilla 1997. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1998. [Citado 18 mayo 2005]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>.
105. Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T, Wataki K, Sato H, Sanayama K, et al. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Endocr J*. 2002;49(3):293-7.
106. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: Diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5145-9.
107. Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2003;59(3):361-5.

108. Perry RJ, Hollmann AS, Wood AM, Donaldson MD. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2002;87(3):F209-11.
109. Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68(Supl5):107-11.
110. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003;143(6):759-64.
111. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital Hypothyroidism Detected by Neonatal Screening - Relationship between Biochemical Severity and Early Clinical-Features. *Arch Dis Child.* 1992;67(1):87-90.
112. Carranza D, Van Vliet G, Polak M. Hypothyroïdie congénitale [página en Internet]. *Encyclopédie Orphanet.* Octubre 2006. [Citado 14 jun 2006]. Disponible en: www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/HypothyroïdieCongenitale-FRfrPro760v01.pdf
113. Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):698-703.
114. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH - a longitudinal study. *Clin Endocrinol.* 1997;47(6):649-54.
115. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr.* 2004;144(6):747-52.
116. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: Influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics.* 2003;112(4):923-30.
117. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behavior. *Arch Dis Child.* 2005;90(2):132-7.
118. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, 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.
119. Boiteau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE. Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res.* 2004;61(5):228-33.
 120. Salerno M, Mitterni R, Bravaccini C, Miccio M, Capalbo D, Di Mañ S, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12(1):45-52.
 121. Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: Do they really differ? *Pediatrics.* 2005;115(1):E52-7.
 122. Alvarez M, Carvajal F, Renon A, Perez C, Olivares A, Rodriguez G, et al. Differential effect of fetal, neonatal and treatment variables on neurodevelopment in infants with congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2004;61(1):17-20.
 123. Gauchard GC, Deviterne D, Leheup B, Perrin PP. Effect of age at thyroid stimulating hormone normalization on postural control in children with congenital hypothyroidism. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(2):107-13.
 124. Salerno M, DiMañ S, Mitterni R, Argenziano A, Valeri G, Tenore A. Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1995;18(10):774-9.
 125. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: Analysis of literature data. *Pediatr Res.* 1996;39(3):561-6.
 126. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005;147(6):775-80.
 127. Leger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr.* 2001;90(11):1249-56.
 128. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):186-91.

129. Kempers M, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden R, Lanting C, Kooistra L, Wiedijk B, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;92(3):919-24.
130. Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(6):376-84.
131. Ng SM, Wong SC, Isherwood DM, Smith CS, Didi M. Multivariate analysis on factors affecting suppression of thyroid-stimulating hormone in treated congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2004;62(5):245-51.
132. Kooh SW, Brnjac L, Ehrlich RM, Qureshi R, Krishnan S. Bone mass in children with congenital hypothyroidism treated with thyroxine since birth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9(1):59-62.
133. García M, Calzada-León R, Pérez J, Martínez MP, González R, Pérez M, et al. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: Differences between athyreosis vs ectopia and delayed vs normal bone age. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(1):63-9.
134. Hrytsiuk I, Gbert R, Logan S, Pindoria S, Brook CGD. Starting dose of Levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism - A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(5):485-91.
135. Tinelli F, Costagli C, Bargagna S, Marcheschi M, Parrini B, Perelli V. Behavioral disorders in adolescents with early-treated congenital hypothyroidism. *Funct Neurol.* 2003;18(3):161-4.
136. Rovet JF. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr.* 1999;88:88-95.
137. Weber G, Mora S, Cerai LMP, Siragusa V, Colombini J, Medagliani S, et al. Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. *Neurol Sci.* 2000;21(5):307-14.
138. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005;147(6):768-74.
139. Australasian Paediatric Endocrine Group. Guidelines for diagnosis, management & follow-up of children with congenital primary hypothyroidism [monografía en Internet]. Australia: Australasian

- Paediatric Endocrine Group; 1999 [Citado 6 nov 2006]. Disponible en: <http://www.racp.edu.au/apeg/cph.htm>.
140. Bakker B, Kempers MJE, De Vijlder JJM, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2002;57(4):529-37.
 141. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 1997;100(3):E6.
 142. Brown JJ, Datta V, Sutton AJ, Swift PGF. Suppression of TSH in congenital hypothyroidism is significantly related to serum levels and dosage of thyroxine. *Horm Res*. 2003;59(2):85-90.
 143. Selva KA, Mandel SH, Rien L, Sesser D, Miyahira R, Skeels M, et al. Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002;141(6):786-92.
 144. Conrad SC, Chiu H, Sverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):37-40.
 145. Paesano PL, Vigone MC, Siragusa V, Chiumello G, Del Maschio A, Mora S. Assessment of skeletal maturation in infants: comparison between two methods in hypothyroid patients. *Pediatr Radiol*. 1998;28(8):622-6.
 146. Heyerdahl S, Kase BF, Stake G. Skeletal Maturation During Thyroxine Treatment in Children with Congenital Hypothyroidism. *Acta Paediatr*. 1994;83(6):618-22.
 147. Marcheschi M, Bargagna S, Dinetti D, Giachetti C, Melpiedi S, Nencini R. Neuropsychological follow-up for pre-school children with early-treated congenital hypothyroidism: A proposal for a methodological revision. *G Neuropsichiatri Evol*. 1997;17(3):146-51.
 148. Bargagna S, Canepa G, Costagli C, Dinetti D, Marcheschi M, Melpiedi S, et al. Neuropsychological follow-up in early-treated congenital hypothyroidism: A problem-oriented approach. *Thyroid*. 2000;10(3):243-9.
 149. Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2004;60(2):250-5.
 150. Bargagna S, Astrea G, Perelli V, Rafanelli V. Outcome neuropsichico nell'ipotiroidismo congenito precocemente trattato: analisi

dei fattori di rischio in un campione toscano. *Minerva Pediatr.* 2006;58(3):279-87.

151. Bongers-Schokking CJ, Colon EJ, Hoogland RA, de Groot CJ, Van den Brande JL. Somatosensory evoked potentials in neonates with primary congenital hypothyroidism during the first week of therapy. *Pediatr Res.* 1991;30(1):34-9.
152. Chou YH, Wang PJ. Auditory brainstem evoked potentials in early-treated congenital hypothyroidism. *J Child Neurol.* 2002;17(7):510-4.
153. Salerno M, Maiterni R, Di Maria S, Bravaccini C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(2):105-10.
154. Chiovato L, Bargagna S. Congenital hypothyroidism: treat children but don't forget their parents. *Eur J Endocrinol.* 1999;141(2):101-4.
155. Moreno J. Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito. *An Pediatr.* 2004;60(supl 2):36-41.
156. Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Instituto de la Salud Carlos III. Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac Sanit.* 2006;20(Supl 3):27-32.
157. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado, nº 159, (4 jul 2007).



Consellería
de Sanidad

Dirección General
de Aseguramiento y
Planificación Sanitaria
Guías

05

D



XUNTA DE GALICIA

CONSELLERÍA DE SANIDAD
Dirección General de Aseguramiento
y Planificación Sanitaria