



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: COMPARATIVA ENTRE PUNTO DE PARTIDA Y RESULTADOS FINALES

JOSE LUIS PRIETO DE LA ROSA
PABLO TELLERÍA GÓMEZ

DIRIGIDO POR:

DRA. MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ SOPENA

VALLADOLID 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. MATERIAL Y MÉTODOS	13
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4. CONCLUSIONES	23
5. BIBLIOGRAFÍA	25

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: COMPARATIVA ENTRE PUNTO DE PARTIDA Y RESULTADOS FINALES

Jose Luis Prieto de la Rosa y Pablo Tellería Gómez

Tutor: María José Martínez Sopena

Hospital Clínico Universitario.

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

RESUMEN

El despistaje del hipotiroidismo congénito se generalizó en España en la década de los 80 del siglo pasado. Basado en la determinación en papel de filtro de TSH, como en el resto de países europeos, llega ahora el momento de evaluar el impacto conseguido sobre la prevención de la subnormalidad. En el presente trabajo se contraponen dos experiencias: la del último año de screening en la Comunidad de Castilla y León con los pacientes hipotiroideos diagnosticados entre 1990-2002, que han alcanzado la madurez incipiente. Se analizan diferentes variables, como la edad del diagnóstico e inicio del tratamiento y se elabora una base de datos que podrá ser ampliada y completada en el futuro.

ABSTRACT

Congenital Hypothyroidism screening program became widespread in Spain in the 80s decade of last century. Based on filter paper TSH determination, as occurs in the rest of European countries, it is now the time to evaluate the impact obtained on mental handicap prevention. On the present paper, two different experiences are compared: on one hand, last year's screening in Castilla y León region; on the other hand, patients diagnosed between 1990 and 2002, who have already reached incipient maturity. Different variables are analysed, for instance: age at diagnosis and beginning of treatment. Also a data base is made, which will be suitable for improvement in the future.

1. Introducción

El hipotiroidismo es la situación resultante de una ausencia o disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, producida por una deficiencia en la producción hormonal o por una resistencia a su acción en los tejidos diana o por la existencia de una alteración en su transporte o en su metabolismo.

El hipotiroidismo congénito primario es la alteración endocrina más frecuente en el neonato. Los programas de cribado neonatal han puesto de manifiesto una incidencia de esta patología en 1/3000 recién nacidos. De estos, aproximadamente el 90% serán hipotiroidismos permanentes y el resto se diagnosticaran finalmente de hipotiroidismos transitorios.

Por lo que respecta a los hipotiroidismos permanentes, podemos clasificarlos en dos categorías atendiendo a su etiología:

- Disgenesias (80-90% de los casos): alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroides. Más frecuentes en el sexo femenino. Diferenciaríamos:
 - Agenesia: sin glándula detectable (45%).
 - Hipoplasia: tiroides de tamaño pequeño localizado en su situación anatómica normal (38,9%).
 - Ectopia: glándula tiroides generalmente hipoplásica, desplazada respecto a la anatomía habitual. La localización sublingual es la más frecuente (16,1%).
- Dishormonogénesis (10-20% de los casos): grupo heterogéneo de errores congénitos del metabolismo, consistentes en un bloqueo parcial o total de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y excreción hormonal de las hormonas tiroideas. Suelen ser de herencia autosómica recesiva.

En cuanto los hipotiroidismos transitorios, la característica básica es que se va a producir una normalización de la función tiroidea tras un espacio de tiempo variable tras el nacimiento. Entre sus causas se encuentran²:

- Iatrogenia: por exceso de yodo o por el uso de fármacos yodados
- Déficit de yodo
- Factores inmunológicos: existencia materna de anticuerpos anti-tiroideos o anti-TBII
- Factores genéticos³: DUOX2/THOX2. Este tipo de alteraciones a menudo son autolimitadas pero pueden volver a ponerse de manifiesto a lo largo de la vida del paciente, razón por la cual precisan de un control exhaustivo, sobretodo en el caso de la mujer, en sus embarazos futuros.

El eje tiroideo en el feto no se encuentra desarrollado hasta el 2º-3º trimestre de vida. Por eso durante las primeras 14 semanas la totalidad del aporte de hormonas tiroideas procede de la madre. En la embarazada normal, se origina un estado de pseudohipertiroidismo; en la embarazada hipotiroidea se debería copiar esta situación incrementando la dosis empleada habitualmente. La β -hCG, que tiene función TSH-like, es la encargada de inducir un aumento fisiológico en la producción de T3 y T4. Por otro lado, la elevación en los niveles de estrógenos produce, a su vez, un incremento de los niveles de TBG. El incremento de la dosis en una hipotiroidea pregestacional debería ser del 50%. Cabe destacar también que la única hormona que atraviesa la barrera placentaria es la T4, la cual es transformada en el tejido cerebral del feto en T3, su forma activa, por acción de las desyodinasas.

Cribado neonatal

Las consecuencias del hipotiroidismo congénito, en caso de no instaurarse un tratamiento precoz son permanentes. Este hecho y el ahorro para la sociedad que supone la prevención de la subnormalidad de los pacientes afectados, -unido a la concienciación de la sociedad-, pusieron de manifiesto la necesidad de hallar un sistema de despistaje que permitiera la detección temprana. En 1974, en Canadá, se empieza a aplicar este sistema de cribado mediante la determinación de T4 y TSH en papel de filtro, y tan solo un año después, en 1975, comienza a realizarse en Europa. Se opta en este caso, por la determinación única de TSH. Una década después, en 1985, 16 países europeos habían incluido ya este método de *screening* entre los programas iniciales de cribado neonatal, cubriendo una población de 25 millones de recién

nacidos y detectándose más de 6500 hipotiroideos. Los primeros datos obtenidos, establecían una incidencia del hipotiroidismo congénito en 1/3800⁴. En el caso de España, el programa de despistaje de esta patología comienza a aplicarse de manera escalonada desde 1978. Cedido el control a las competencias de cada comunidad autónoma, se cuenta a día de hoy en las mismas, con un centro de referencia en el cribado de la patología congénita del tiroides. Actualmente, en nuestro país, la cobertura del programa es prácticamente del 100% de la población y la incidencia de esta enfermedad es algo superior a la media europea, fijándose en 1/3000 recién nacidos.

Para entender cómo funciona el programa de despistaje neonatal, es preciso conocer algunos detalles sobre el funcionamiento del eje tiroideo en el neonato. Al nacimiento se produce un pico secretor de TRH, que provoca secundariamente un incremento en los niveles de TSH el cual persiste durante las primeras 24 horas de vida. Esta es la razón de que la toma de muestra para el test de cribado del hipotiroidismo congénito se realice pasadas las primeras 48-72 horas. Por otro lado, la elevación de la TSH da lugar a un aumento en la captación y la sensibilidad al yodo radiactivo y al yodo contaminante, siendo esta la causa de contraindicación del uso de antisépticos yodados en el periodo neonatal^{5,6}.

Se puede dar un tipo de situación clínica a la que llamamos hipotiroidismo primario transitorio que se instaura en las primeras semanas de vida y que se caracteriza por niveles de T4 y T4 libre disminuidos, con TSH elevada. El perfil aludido, dificulta enormemente el diagnóstico diferencial con las formas primarias de la enfermedad y dado que el estado de hipotiroxinemia puede prolongarse durante varios meses, es necesario efectuar tratamiento con *levotiroxina*. Por tanto, podemos definir el hipotiroidismo transitorio congénito como aquel estado en el que tras intervalo de tiempo variable y una vez efectuada la sospecha diagnóstica de hipotiroidismo transitorio -tras la interrupción del tratamiento durante al menos 4 semanas-, se observan niveles de T4 y TSH séricas normales, con tiroides "in situ". A día de hoy se han identificado ciertas variantes genéticas en los casos de hipotiroidismo transitorio congénito que pueden dar lugar a variaciones enzimáticas que podrían reaparecer en otras etapas de la vida. Por esta razón, probablemente

es preciso que hagamos un seguimiento más exhaustivo de este tipo de pacientes de cara al futuro.

Para los primeros test de despistaje que se realizaron en nuestro país el límite de la normalidad se fijó en un nivel de TSH menor de 20 μ U/ml en sangre. Años más tarde, en 1990, este límite se bajó a 10 μ U/ml debido a la necesidad de reducir el número de falsos negativos y, por tanto, de incrementar la sensibilidad del test por las graves consecuencias que pueden derivarse de no detectar a tiempo la enfermedad. Era preferible, en efecto, tener que repetir las analíticas para confirmar el diagnóstico en segunda instancia. Actualmente, el corte se ha establecido en 8 μ U/ml.

Una amplia mayoría de los niños va a presentar niveles de TSH por debajo de los 8 μ U/ml y serán por lo tanto considerados normales en el programa de detección. En otro orden de cosas, todos aquellos recién nacidos que presentan cifras de TSH superiores a 50 μ U/ml, van a ser diagnosticados en principio de hipotiroidismo congénito primario y deben ser derivados de forma urgente a la Unidad de Endocrinología Pediátrica para su diagnóstico concreto y tratamiento inmediato. Finalmente, aquellos que presentan cifras de TSH comprendidas entre 8-50 μ U/ml deben ser sometidos a una segunda prueba de confirmación y como resultado de la misma existen tres posibilidades: 1) que las cifras de TSH sean inferiores a 8 μ U/ml, en cuyo caso serán catalogados como falsos positivos en la primera prueba y por lo tanto normales; 2) que los valores se mantengan en los mismos niveles y 3) que sean superiores a 50 μ U/ml y en consecuencia puedan ser confirmados en esta segunda instancia, como hipotiroideos. Para las dos últimas opciones, debe efectuarse un traslado urgente para su valoración y posterior manejo por el especialista⁷.

Una vez que el paciente ha dado positivo en una segunda determinación, se procede a la confirmación diagnóstica del hipotiroidismo congénito, realizándose diversas pruebas y exploraciones:

- Anamnesis familiar, en la que se incluyen los antecedentes de enfermedades tiroideas y autoinmunitarias, y personal perinatal. Respecto a la gestación, se preguntará acerca de enfermedades,

fármacos y exposición al yodo. Además debe constar el tipo de parto, test de Apgar, y la presencia o ausencia de ictericia prolongada.

- Índice clínico (Letarte) del hipotiroidismo
- Determinación de niveles séricos de T4 libre, TSH y Tg. Si tanto la TSH como la T4 libre son normales, se cataloga el hipotiroidismo como transitorio. Si la TSH se encuentra elevada y la T4 libre es normal se define como hipotiroidismo compensado.
- Gammagrafía y ecografía tiroidea.
- Determinación de anticuerpos tiroideos.
- Medición de yoduria.
- Radiografía de rodillas con cálculo de superficie de la epífisis distal del fémur en milímetros cuadrados, como marcador de antigüedad e intensidad prenatal del hipotiroidismo.

Centros de Referencia

Según la documentación que proporciona la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad con información sobre el Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas a los padres de los neonatos, existen dos Centros de Referencia (CR) en hospitales públicos dependientes del SACYL para el diagnóstico y seguimiento del hipotiroidismo: el Hospital Clínico Universitario de Salamanca y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Estos CRs se ofrecen de manera opcional, de modo que el facultativo responsable del niño puede, si así lo desea, enviarlo a dicho CR.

Por otra parte, los CRs se encuentran en hospitales SACYL y no disponen de autorización para realizar el seguimiento de los pacientes no pertenecientes al SACYL; aunque el programa de cribado, dependiente de la DG de Salud Pública tiene una cobertura universal

Clínica

Con respecto a la clínica que manifiestan los niños con hipotiroidismo congénito, hay que señalar que los signos y síntomas que presentan son muy variables en función de la edad gestacional, la edad en la que son

diagnosticados, así como de la naturaleza y la mayor o menor gravedad del cuadro⁸.

Se podría destacar como característico la escasa expresividad neonatal. En efecto, la exploración física en estos recién nacidos suele ser normal, y aunque hay signos sugestivos, en muchos casos también pueden presentarlos neonatos sanos. Por ello se utiliza el Índice de Letarte, como método cuantitativo para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito. Una puntuación total mayor de 4 sería sugestivo de padecer la enfermedad. Por el contrario, el 90% de los niños sin patología tiroidea presenta un resultado menor de 2 puntos.

INDICE DE LETARTE	
Signos y síntomas	Puntuación
Problemas de alimentación:	1 punto
Estreñimiento:	1 punto
Macroglosia:	1 punto
Hipoactividad:	1 punto
Hipotonía:	1 punto
Hernia umbilical:	1 punto
Piel moteada:	1 punto
Piel seca:	1,5 puntos
Fontanela posterior >5mm:	1,5 puntos
Facies típicas:	3 puntos

Figura 1

Como hemos visto, en el examen físico inicial puede apreciarse apatía o hipoactividad y como signos más concretos se podrían enumerar: facies típica; llanto ronco y respiración ruidosa; cabello seco; piel seca y fría, en ocasiones con aspecto de *cutis marmorata*, manos anchas, con dedos rechonchos; cifosis dorsal; abdomen prominente y en algunos casos presencia de hernia umbilical. Cabe reseñar que el Índice de Letarte se concretó antes de la época del despistaje del hipotiroidismo congénito y que los pacientes actuales diagnosticado de forma temprana, presentan niveles bajos de puntuación.

En la exploración por aparatos y sistemas es posible objetivar otros problemas derivados de la existencia de hipofunción tiroidea sobre el organismo del recién nacido, como bradicardia, dificultad respiratoria o estreñimiento.

Recientemente se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones en el hipotiroidismo transitorio (14,8%) respecto a los permanentes (5,4%), relativas tanto a enfermedades cardíacas (5,7% frente a 1,8%) como no cardíacas (6,8 frente a 2,7%). Estos hechos podrían estar relacionados con la mayor frecuencia de prematuridad y de estrés perinatal en el grupo de hipotiroidismo transitorio.

Por otro lado, el bocio como signo, puede aparecer en algunas dishormonogénesis (déficit de captación y transporte, de organificación y síntesis de tiroglobulina) y en algunos hipotiroidismos transitorios.

En cuanto a las consecuencias sobre el desarrollo del niño, las dos más llamativas de la época predespistaje serían la talla baja y el retraso del desarrollo intelectual¹. Este último es muy variable y suele manifestarse primero en forma de excesiva somnolencia, observándose posteriormente un retraso en la adquisición de las habilidades psicomotoras y del habla. De todos modos la implantación del screening neonatal ha cambiado completamente la historia natural de la enfermedad, de manera que muchos de los actuales pediatras nunca llegarán a ver las manifestaciones clínicas a las que aquí hacemos referencia.

Tratamiento

Por lo que respecta al tratamiento del hipotiroidismo congénito, se efectúa con levotiroxina sódica sintética en dosis única diaria, administrada por vía oral, 30 minutos antes de la toma de alimentos⁹. La presentación más habitual es en comprimidos de 25, 50, 75, 100 y 150 miligramos, aunque está disponible también en gotas, exclusivamente para uso hospitalario. Se debe tener en cuenta que ciertas circunstancias pueden disminuir la absorción de la hormona, como el consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contengan soja, semilla de algodón o nueces) o el uso de fármacos concomitantes (carbón

activado, hidróxido de aluminio, colesteraquina, sulfato y gluconato ferroso, propanolol).

Las tres premisas sobre las que se basa la efectividad del tratamiento son el inicio precoz del mismo, la dosificación adecuada en el recién nacido, y el equilibrio terapéutico logrado a través de un estricto control evolutivo.

Una dosis inicial de tratamiento adecuada permite una pronta normalización de los niveles de T4, tanto total (por encima de 10µg/dl) como libre (mayores de 1,5ng/dl), que deseablemente sucedería en las dos primeras semanas de tratamiento. En paralelo debe obtenerse una reducción de TSH por debajo de 10microU/ml en el primer mes. La dosis inicial debe estar en torno a los 10-15µg/kg/día, no debiendo efectuarse el tratamiento con dosis iniciales menores¹⁰.

En el contexto de nuestro trabajo es importante ahondar en el control evolutivo al que se someten estos pacientes, dado que de él depende que el tratamiento sea el adecuado a las necesidades del niño en cada momento de su desarrollo. Éste control se realiza desde dos puntos de vista: el clínico y el puramente analítico.

El seguimiento clínico tiene como objetivo la búsqueda de indicios de infra o sobredosificación y la pronta corrección de estas situaciones. Para ello se realiza una somatometría en cada visita del paciente al pediatra, valorándose el peso, la talla, y con ello el IMC. Además cada año se calculará la edad ósea, asegurando así que la velocidad de crecimiento es adecuada, buscando que la talla final del niño no se vea comprometida y finalice relacionada con la talla diana.

El control bioquímico se lleva a cabo con los valores de TSH y T4 libre séricos, y la frecuencia de estos controles varía según la edad del paciente. El primer control analítico debe realizarse dos semanas después del inicio del tratamiento y el siguiente a las 4 semanas. Durante el primer semestre se realizarán controles cada 1-2 meses, aumentando la frecuencia a 2-3 meses hasta cumplir el año de vida. Debe mantenerse un control trimestral hasta los 3

años de edad y posteriormente se realizará analítica cada 4-6 meses hasta el momento del alta¹¹.

Los resultados de este control bioquímico marcan la necesidad de modificar las dosis de levotiroxina, que suele hacerse añadiendo o restando 12,5µg/día con un nuevo control para comprobar que el cambio ha sido adecuado. Como hemos dicho, la dosis en los primeros momentos del tratamiento es fundamental, y debe estar incluso por encima de la cantidad puramente sustitutiva durante las primeras 4 semanas.

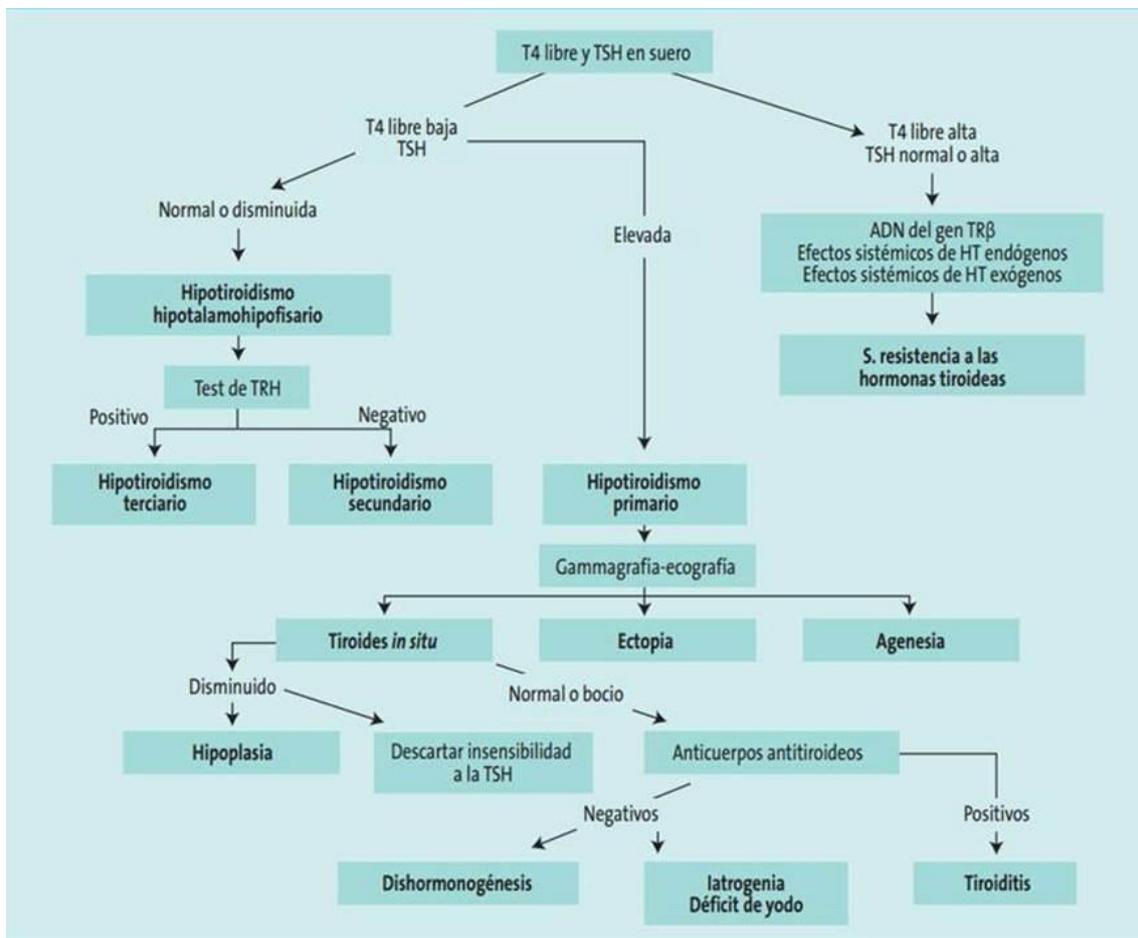


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo congénito¹²

2. Material y métodos:

Hemos realizado un estudio descriptivo retrospectivo en el que se han tomado como muestra, dos poblaciones diferentes:

- Por un lado, se han seleccionado los casos de hipotiroidismo congénito diagnosticados en un periodo reciente de 12 meses (1 noviembre de

2015 a 30 de octubre de 2016: pacientes cuyo diagnóstico para esta patología había sido confirmado tanto analítica (tras dos determinaciones positivas) como clínicamente.

- Por otro lado, se han seleccionado de entre los casos seguidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, los pacientes que en la actualidad hayan finalizado prácticamente la pubertad, incluyendo por tanto los nacidos entre 1990 y 2002.

Población 1

A partir de la información proporcionada por la base de datos ENCO, se recopilaron la serie de casos referente a todos aquellos pacientes nacidos en Castilla y León entre el 1 de noviembre de 2015 y el 30 de octubre de 2016 que habían dado positivo en la primera determinación del programa de cribado para el hipotiroidismo congénito. Posteriormente se seleccionaron de entre estos, aquellos cuyo diagnóstico fue confirmado mediante una segunda determinación analítica y clínicamente por el pediatra. Después, a partir de la propia base de datos, se escogieron algunos factores para el estudio de su correlación con esta patología, entre los que se han incluido la edad gestacional, el peso al nacimiento, la existencia o no de embarazo gemelar y los antecedentes de patología tiroidea familiar.

Por otro lado se contactó con los pediatras que estaban realizando el seguimiento en todos los casos con diagnóstico de hipotiroidismo, para tratar de confirmar el diagnóstico clínico de la enfermedad y para concretar el tipo etiológico de hipotiroidismo congénito, solicitando una serie de características que hemos considerado variables de interés, tanto para su estudio como para su comparación con el grupo 2 de población del presente trabajo. Estos fueron: los niveles de TSH y T4 libre al diagnóstico, la edad de los pacientes al diagnóstico y la dosis inicial de levotiroxina empleada en su manejo terapéutico.

Dos de los pacientes positivos en el screening fueron descartados. El primero de ellos estaba pendiente de confirmación clínica; por alguna razón no se encontraba en seguimiento por la unidad de endocrinología pediátrica de su

hospital de referencia contactándose directamente con la familia que informó que se había tratado de un falso positivo. El segundo de ellos se trataba de un caso de hipotiroidismo transitorio debido a una contaminación por el uso de povidona yodada durante un parto domiciliario atendido por el 112.

En todos los casos, menos en uno, (atendido en sistema de salud privado), fue posible obtener la información solicitada a los especialistas. Por esta razón a la hora de realizar los cálculos se ha contabilizado a este paciente como diagnóstico confirmado de hipotiroidismo, pero no se ha sido tenido en cuenta de cara al estudio del resto de variables y parámetros.

Por último, se calcularon, para su análisis, aquellos valores que determinan la validez interna y externa del programa de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito.

Población 2

Utilizando la base de informes clínicos elaborada en nuestro trabajo, así como la base de datos Excel de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid creada en un TFG del curso anterior, se encontraron en un principio 37 pacientes que podrían cumplir los criterios, seleccionándose finalmente para formar nuestra base de datos, 30 pacientes controlados en la Unidad desde su diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Las fechas de nacimiento de estos casos se encuentran comprendidas entre 1990 y 2002.

Debido a la naturaleza de este trabajo, en el que el principal objetivo es la comparativa entre el screening y diagnóstico inicial y el resultado final del tratamiento, se hacía necesario seleccionar variables tanto referentes al momento del diagnóstico y tratamiento inicial, como al seguimiento y resultado final de la terapéutica. Por diversas razones, entre las que se incluyen traslado a otra área sanitaria, altas de hipotiroidismos diagnosticados como transitorios o abandonos del seguimiento, no se ha podido recopilar en todos los casos las variables correspondientes al seguimiento y resultado final.

En cuanto a los datos recogidos, se seleccionaron las siguientes variables de interés:

- Relativas al momento del diagnóstico inicial: sexo, edad al diagnóstico en días de vida (que coincide con el inicio del tratamiento sustitutivo), diagnóstico del tipo de hipotiroidismo, niveles hormonales de TSH y T4 libre en el momento inicial y la dosis de tratamiento al comienzo.
- Relativas al seguimiento y al resultado final: talla y peso en la última revisión, CI medido durante el seguimiento, niveles hormonales de TSH y T4 libre en la última revisión, y nivel de estudios alcanzado por los pacientes en su última visita a consulta.
- Finalmente, y con el objetivo de contextualizar los datos recogidos en alguna de las variables anteriores, se recopilaron las tallas de los padres de los pacientes (para el cálculo de tallas diana) y el nivel de estudios/ocupación de los mismos.

Los datos relacionados con la somatometría final de los pacientes (peso y talla) se calcularon a partir de los datos obtenidos el Z-score para la talla y el IMC, relativo a la población infanto-juvenil de Castilla y León según tablas publicadas en 2009.

Como datos descriptivos de la población estudiada, se calculó el porcentaje diagnóstico de cada tipo de hipotiroidismo. Asimismo se calculó la distribución de los padres según su nivel de estudios.

En las variables numéricas de los dos primeros grupos (relativas al screening e inicio del tratamiento por un lado, y al estado final por el otro) se calcularon la media, desviación estándar y mediana.

También se efectuó el cálculo del porcentaje de pacientes que, en su última revisión, alcanzaban la talla diana, o manifestaban unos niveles hormonales normales

Por último se investigó la posible correlación entre la edad de diagnóstico y los resultados finales del tratamiento.

Comparativa entre las poblaciones 1 y 2

Una vez obtenidos los datos de interés en cada una de las poblaciones estudiadas por separado, se seleccionaron algunas variables en las que podría

inferirse alguna conclusión al comparar sus resultados en ambas poblaciones. Para llevar acabo está comparación, se recurrió a pruebas estadísticas como la chi-cuadrado o la t-Student

Las variables estudiadas fueron: edad al diagnóstico en días de vida, niveles hormonales de TSH y T4libre al diagnóstico, dosis de tratamiento inicial.

3. Resultados y discusión

Resultados de la población 1

En los 12 meses transcurridos entre el 1 de noviembre de 2015 y el 30 de octubre de 2016, nacieron en Castilla y León un total de 16.532 niños, de los cuales 131 dieron positivo en la primera determinación analítica del programa de cribado neonatal para el hipotiroidismo congénito. En la segunda determinación 14 muestras corroboraron analíticamente los resultados de las primeras y finalmente solo 12 de estos pacientes fueron confirmados clínica y definitivamente como positivos por el pediatra -previa realización de las pruebas correspondientes- y comenzaron, por tanto, a recibir tratamiento farmacológico. El resumen de los datos recogidos se recoge en la siguiente tabla:

Provincia	Nº de recién nacidos	Nº de casos de hipotiroidismo congénito
Valladolid	4.245	3
León	2.977	1
Burgos	2.637	1
Salamanca	2.300	3
Zamora	913	1
Palencia	987	0
Ávila	893	2
Segovia	960	1
Soria	574	0
Otros	46	0
	16.532	12

Tabla 1

Así pues, podemos establecer la incidencia de la enfermedad en estos 12 meses en $7,259^{0}/_{000}$; o lo que es lo mismo, 1 de cada 1.378 recién nacidos vivos. Por encima de la media nacional que es de aproximadamente 1 de cada 3.000 recién nacidos vivos.

De estos 12 casos, 8 fueron clasificados como dishormonogénesis (72,72%), 2 como agenesias tiroideas (18,18%), 1 como ectopia sublingual (9,09%) y del último, como ya explicamos, no fue posible obtener datos -los cálculos porcentuales han sido calculados sobre 11, que es el número de casos de los que si conocemos el diagnóstico-. Cabe destacar en este sentido la alta tasa de casos de dishormonogénesis obtenida durante este año, en relación con la media nacional, que se aproxima al 20%. Si bien es cierto que al menos 4 de estos casos fueron calificados como posibles transitorios por los pediatras que les controlaban cuando fueron consultados, porque no hay que olvidar que estos pacientes se encuentran todavía en su primer año de vida. No obstante, al tratarse de un número bajo resulta difícil obtener conclusiones en este sentido.

En cuanto a la proporción entre hombres y mujeres que fueron diagnosticados en este periodo de tiempo, se comprobó que 7 fueron mujeres (58,3%) y 5 varones (41,6%). Hecho que concuerda con estudios anteriores que demuestran una incidencia en mujeres ligeramente superior a la esperada en hombres. Aunque la muestra sigue siendo muy pequeña.

En este sentido, se intentó también estudiar la influencia de otros factores, además del sexo, que podrían asociarse en esta patología. Tales fueron: la prematuridad (<37 semanas de gestación), el bajo peso al nacer (<2,5kg) y los antecedentes de patología tiroidea familiar (PTF). Por lo que respecta a los dos primeros, ninguno de los casos los cumplía, pero no ocurría lo mismo con los antecedentes de PTF. En efecto, 3 de los pacientes presentaban antecedentes de PTF (25%), todos ellos por parte materna.

Partimos por lo tanto de los siguientes datos:

- N° de RN con PTF: 3.370
- N° de RN con PTF positivos confirmados: 3
- N° de RN sin PTF: 13.162

- N° de RN sin PTF positivos confirmados: 9

Calculamos las incidencias acumuladas en ambos casos, obteniendo una IA en RN con PTF de 0,89 ‰ y de 0,68 ‰ en RN sin PTF. Diferencias a simple vista muy pequeñas que, no obstante, fueron comparadas mediante el test de chi cuadrado, obteniéndose una p de 0,69; es decir, mayor de 0,05; por lo tanto, estos resultados no pueden considerarse estadísticamente significativos, seguramente por el bajo número de pacientes.

Por otro lado, hemos querido recoger las mediciones obtenidas a partir de las distintas variables que recogemos en la siguiente tabla, algunas de las cuales servirán más adelante para comparar a las poblaciones 1 y 2

Variable	Media (\bar{x})	Mediana (Me)	Desviación típica (σ)
Peso al nacer (Kg)	3,42	3,49	±0,47
Gestación (semanas)	40,08	40	±1
Edad al diagnóstico (días de vida)	12,64	11	±5,7
TSH (mcUI/ml)	369,56	221	±342,88
T4 libre (ng/ml)	0,96	1,18	±0,68
Tratamiento inicial (mcg/día)	36	40	±14,83

Tabla 2

Finalmente, a partir de los datos obtenidos en estos 12 meses, hemos querido analizar algunos aspectos referentes a la validez tanto interna como externa del programa de cribado neonatal para el hipotiroidismo congénito, mediante el cálculo de parámetros como la especificidad y la sensibilidad del test, así como el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo.

	Enfermos	Sanos	Total
Positivos	12 (VP)	107 (FP)	119
Negativos	0 (FN)	16.413 (VN)	16.413
Total	12	16.520	16.532 (n)

Datos obtenidos a partir de la ENCO

- Sensibilidad (S): 100%
- Especificidad (E): $16.413/16.520 \times 100 = 99,352\%$
- Tasa de Falsos Negativos (TFN): 0
- Tasa de Falsos Positivos (TFP): $107/16.520 \times 1.000 = 6,477\%$
- Valor Predictivo Positivo (VPP): $12/119 \times 100 = 10,084\%$
- Valor Predictivo Negativo (VPN): 100%

Resultados de la población 2

En primer lugar y como información meramente descriptiva, se calcularon los porcentajes de pacientes de la muestra en función del diagnóstico etiológico de hipotiroidismo: Hipoplasia (16,67%); agenesia (36,67%); dishormonogénesis (16,67%); ectopia (10%); transitorio (20%). Además se observa que 13 pacientes (el 43,33% de la muestra) son hombres mientras que 17 (el 56,66%) son mujeres.

Como dato complementario a los resultados relativos al CI de los pacientes, se calcularon los porcentajes de distribución de los padres en función de su nivel de estudios. Se obtuvo una muestra de 43 padres y madres de los cuales 19 (44,19%) tenían estudios primarios o enseñanzas generales de 2º ciclo. 12 ((27,9%) tenían enseñanzas profesionales de 2º grado o enseñanza general secundaria; y otros 12 (27,9%) poseían enseñanzas profesionales superiores (FP2, universitarios o equivalentes).

Los resultados obtenidos acerca de las variables numéricas observadas quedan resumidos en la Tabla 1. Se calculó la media, mediana y desviación típica tanto para variables medidas en el momento del diagnóstico (edad y niveles hormonales) como durante el seguimiento médico, al final (niveles hormonales, variables somatométricas) y a lo largo del mismo (CI).

Grupo de variables.	de Variable	Media (\bar{x})	Mediana (Me)	Desviación típica (σ)
Variables relativas al diagnóstico	Edad al diagnóstico (días) (n=29)	15,72	15	$\pm 4,65$
	TSH diagnóstico (mcUI/ml) (n=28)	111,34	106,66	$\pm 87,72$
	T4 libre diagnóstico (ng/ml) (n=26)	0,57	0,57	$\pm 0,49$
Variables relativas al estado final: niveles hormonales	TSH última revisión (mcUI/ml) (n=24)	2,36	2,66	$\pm 1,67$
	T4 libre última revisión (ng/ml) (n=24)	4,80	1,41	$\pm 7,57$
Variables relativas al estado final: somatometría y CI	Z-score talla (n=20)	+0,12	+0,14	$\pm 0,92$
	Z-score IMC (n=20)	+0,09	-0,34	$\pm 1,28$
	CI (n=19)	102,84	105	$\pm 13,60$

Tabla 3: resultados obtenidos (media, mediana y desviación estándar) para las siguientes variables: edad al diagnóstico, TSH inicial, T4libre inicial, TSH final, T4libre final, Z-score talla, Z-score IMC, CI.

Se calcularon las tallas diana y se cotejaron con la talla alcanzada en la última revisión en 19 pacientes. En 9 de ellos, por lo tanto el **47,37%** se superaba ya su talla diana. En 3 (**15,79%**) no se alcanzaba la talla diana a pesar de superar la edad de 15 años en mujeres y 16 en varones, de los que uno de ellos padecía cifoescoliosis moderada-severa en el momento de la última revisión. Finalmente, 7 de los mismos, el **36,84%**, no superaban su talla diana en la última revisión, pero no habían alcanzado los 15 años en mujeres y 16 en varones.

Se observaron los datos de TSH medida en la última revisión en mcUI/ml en 24 pacientes. Todos los pacientes presentaron niveles aceptables de esta hormona, por debajo del límite superior del rango de la normalidad.

Se obtuvieron datos de hormona T4 libre medida en ng/dl en 24 pacientes. De ellos, solo uno (el **4,17%**) presentó niveles de esta hormona por debajo de los valores normales en sangre.

A la vista de los resultados obtenidos, se puede argumentar que un diagnóstico y tratamiento adecuado siguiendo el programa de cribado instaurado en la actualidad, se refleja al final del tratamiento, en resultados plenamente satisfactorios.

La media de CI de los casos estudiados (102,84), así como la mediana (105) entran dentro de los límites de la normalidad para la puntuación del CI¹⁴.

Los resultados para la talla y el IMC al final del tratamiento se han estudiado a partir de los índices Z-score. Una media de Z-score en talla de +0,12 quiere decir que la talla en los pacientes estudiados se sitúa 0,12 desviaciones estándar por encima de la media de la población de referencia¹⁵. En cuanto al IMC, se coloca en promedio 0,09 desviaciones estándar por encima de la media de la población de referencia. Estos datos están por tanto, dentro de la normalidad.

En este sentido nos gustaría mencionar que en otro trabajo de temática similar¹⁶ el IMC de los pacientes de hipotiroidismo congénito estudiado se situaban 1 desviación estándar por encima de la media, aunque utilizando las gráficas de Tanner. Este estudio se realizó entre 1986 y 1997 y por lo tanto

esta diferencia puede deberse a una edad de diagnóstico más elevada en estos pacientes y a las tablas de referencia. Así mismo, en dicho trabajo se observó que padecer un hipotiroidismo de mayor gravedad o con una normalización tardía de los niveles hormonales, influía negativamente en la puntuación de los test psicológicos.

En nuestro trabajo hemos intentado inferir una posible correlación entre la edad del diagnóstico y los resultados en cuanto a CI, talla y IMC. Las diferencias no han sido estadísticamente significativas, probablemente debido a lo reducido de la muestra. En todo caso, consideramos que el estudio de esta correlación en una muestra de pacientes más amplia podría constituir una línea de investigación de interés en el futuro.

Resultados de la comparativa entre las poblaciones 1 y 2

Por último, se compararon: la edad al diagnóstico, los valores hormonales obtenidos así como, la dosis inicial de tratamiento entre los casos de hipotiroidismo congénito de ambas poblaciones implicadas: los nacidos el último año –población 1- *versus* los nacidos en la década de los 90 –población 2-. Para ello se utilizó la prueba t de Student, a fin de determinar si las diferencias entre las medias halladas para estas variables en ambas poblaciones eran estadísticamente significativas, es decir, tenían un valor de p menor de 0,05. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Variable	\bar{x} Población 1 (n=11)	\bar{x} Población 2 (n=29)	p Valor
Edad al diagnóstico (días de vida)	12,64	15,72	0,045
TSH (mcUI/ml)	369,6	111,3	0,016
T4 libre (ng/ml)	0,96	0,6	0,04
Tratamiento inicial (mcg/día)	36	24,55	0,014

Tabla 4

Como se observa las diferencias en estos parámetros son significativas desde un punto de vista estadístico. Interpretando estos datos, parece lógico pensar

que, si actualmente las muestras se toman antes que en la década de los 90, el diagnóstico sea más precoz. Del mismo modo los valores de TSH probablemente sean más altos debido a que se miden más cerca del pico hormonal fisiológico que sucede al nacimiento. No obstante, consideramos que hay que ser prudentes a la hora de interpretar estos resultados porque ambas muestras son reducidas en número.

4. Conclusiones

1. Para un adecuado funcionamiento del programa de screening, se precisan dos importantes cambios en lo relativo a los Centros de Referencia Clínica:
 - a. Que su uso no sea voluntario y que todos los pacientes sean controlados en uno de ellos lo que permitirá la estandarización del tratamiento y la disponibilidad de datos epidemiológicos.
 - b. Que dispongan de autorización para atender a toda la población de la comunidad autónoma de Castilla y León y no solo a los pacientes cubiertos por SACYL
2. La incidencia del hipotiroidismo congénito en Castilla y León durante los doce meses que duró el estudio fue notablemente superior a la media nacional (1:3000), situándose en 1:1378 recién nacidos vivos.
3. La proporción de casos de dishormonogénesis (72,72%) durante los mismos doce meses resultó igualmente muy superior a la esperada y a la obtenida en años anteriores.
4. La distribución por sexos del hipotiroidismo congénito en la población 1 se ajusta a la esperada (varones:41,6%; mujeres:58,3%).
5. Se ha detectado un caso de hipotiroidismo transitorio por contaminación con povidona yodada durante el parto, hecho que no sucedía en Castilla y León desde el año 2004.

6. En la comparativa entre las poblaciones 1 y 2 se han detectado diferencias estadísticamente significativas tanto en la edad al diagnóstico como en los valores hormonales iniciales.
7. La base de datos recogida, debe ampliarse evolutivamente como punto de partida para estudios posteriores sobre el hipotiroidismo congénito en Castilla y León
8. Sería interesante comprobar si el aumento en la incidencia y en la proporción de dishormonogénesis en Castilla y León se mantiene en años posteriores o si, por el contrario, como pensamos, se trata de un hallazgo aislado.
9. Estudios de este tipo se beneficiarían de la informatización de las historias clínicas que reduciría el tiempo necesario para la recopilación de datos. Del mismo modo, una centralización a nivel autonómico de los datos sería de gran utilidad.
10. El actual programa de cribado del hipotiroidismo congénito en Castilla y León funciona de manera efectiva (S: 100%; E: 99,352%).
11. El promedio de la talla, el IMC y el CI en los casos estudiados se encuentra dentro del rango de la normalidad y no difiere del de la población infanto-juvenil de Castilla y León.
12. Los valores hormonales (TSH y T4 libre) en el seguimiento de los pacientes hipotiroideos se ajustan a la norma. El diagnóstico y tratamiento adecuados, siguiendo el programa de cribado actual se refleja en resultados al final de la etapa infanto-juvenil plenamente satisfactorios.

5. Bibliografía

1. Poterfield SP, Hendrich CH: The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. *Current Perspectives. Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
2. Gruters A, Krude H, Biebermann H et al: Alterations of neonatal thyroid function. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88 (428): 17-22.
3. Park SM, Chatterjee VK: Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Gent* 2005; 42 (5): 379-389.
4. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology.
5. Connelly JF, Coakley JC, Gold H et al: Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14(9): 1596-1610.
6. Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC et al: Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14(9): 1611-1634 20.
7. Oyarzabal M, Labarta JI, Puga B, Mayayo E and Spanish Collaborative Group. DQ/IQ assesment of congenital primary hypothyroidism (CPH) detected by screening. *Spanish Multicentric Study. Horm Res* 1992; 37 suppl 4: 37.
8. Monrreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F: Maternal thyroid hormones during pregnancy: effects of the fetus in congenital hypothyroidism and in iodine deficiency. *Adv. Perinatal Thyroidology.* Ed Beren BB and Shulman DT. Press York 1991: 133-156.
9. Boileau 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 (%): 228-233.

10. Fisher DA: Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999; 9 (7): 715-720.
11. Grupo de Trabajo del Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP (Coordinador E. Mayayo). Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Peditría* 1995; 43: 53-58.
12. Mayayo E, Santiesteban P y Vicens Calvet E: Patología tiroidea fetal y neonatal. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Jesús Argente et als, Doyma Eds 2000; 25: 647-699
13. E. Mayayo, J.I. Labarta y M.M. Gil. *Endocrinología. Enfermedad Tiroidea*. *An pediatr. Contin.* 2006;4(6))361-74
14. COP: Consejo General de la Psicología de España [Internet]. Madrid: COP; c2015 [citado 28 mayo 2017]. Evaluación del test WISC-IV, 19 páginas. Disponible en: <https://www.cop.es/uploads/PDF/WISC-IV.pdf>
15. B. Sobradillo, A. Aguirre, U. Aresti, A. Bilbao, C. Fernández-ramos, A. Lizárraga, et al. *Curvas y Tablas del Crecimiento (Estudio Longitudinal y Transversal)*. Bilbao: elkar-mccgraphics;2004.
16. Anna Gilbert Agulló, Enric Vicens-Calvet, Antonio Carrascosa Lezcano, María Bargadá Esteve y Neus Potau Vilalta. Crecimiento y maduración de los pacientes con hipotiroidismo congénito detectados por el programa de cribado neonatal en Cataluña (1986-1997). *Med Clin (Barc)*. 2010;134(7):287-295.