



COLEGIO DE MEDICINA  
INTERNA DE MÉXICO, A.C.

# CASOS CLÍNICOS EN **Hipotiroidismo**

**HIPOTIROIDISMO  
SUBCLÍNICO**

---

**HIPOTIROIDISMO  
CONGÉNITO**

Dr. Alejandro Sosa Caballero





# AUTOR Y COAUTOR(ES)

## **Autor**

### **Alejandro Sosa Caballero**

Médico general egresado de la Universidad Veracruzana  
Endocrinólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)  
Certificación por el Consejo Mexicano de Endocrinología  
Profesor adjunto de Endocrinología de la UNAM  
Adscrito al Departamento de Endocrinología, Centro Médico La Raza (IMSS)  
Expresidente del Consejo Mexicano de Endocrinología  
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología  
Expresidente de la Asociación de Posgraduados en Endocrinología  
Socio Fundador del Colegio de Endocrinólogos de México AC

## **Coautores**

### **Alex Alfonso Hernández Ríos**

Médico General egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)  
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)  
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología  
Profesor del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina UNAM

### **Alicia Gabriela Valeriano Reyes**

Médico general egresada de la Universidad Regional del Sureste  
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)  
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

### **Oscar Ochoa Romero**

Pediatra y Endocrinólogo Pediatra por la Universidad Nacional Autónoma de México  
Certificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología  
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología Pediátrica en Centro Médico  
Nacional La Raza (IMSS)

# CASOS CLÍNICOS EN 1 Hipotiroidismo



## Casos Clínicos en Hipotiroidismo

Derechos reservados © 2023 Intersistemas, S.A. de C.V.

Todos los derechos reservados. Esta publicación está protegida por los derechos de autor. Ninguna parte de la misma puede reproducirse, almacenarse en ningún sistema de recuperación, inventado o por inventarse, ni transmitirse de ninguna forma ni por ningún medio, electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del editor.

ISBN de obra completa: 978-607-572-091-3

Una edición de:



**Intersistemas, S.A. de C.V.**

Aguilar y Seijas 75  
Lomas de Chapultepec  
11000, Ciudad de México  
Tel. (5255) 5520 2073  
intersistemas@intersistemas.com.mx  
www.intersistemas.com.mx

### Advertencia

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El (los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en:  
info@cempro.org.mx

Cuidado de la Edición: Dra. Dulce María González Quiroz

Jefe de Diseño: LDG Edgar Romero Escobar

Diseño y formación: LDG Marcela Solís Mendoza

Gerente de Producción y Control de Calidad: Mtra. Valeria Cervantes García



# HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es un síndrome provocado por la falta o disminución del efecto de las hormonas tiroideas en los tejidos del cuerpo. Se denomina subclínico, cuando los niveles de hormonas tiroideas se encuentran en límites normales con una cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH) elevada.<sup>1,2</sup>

Para definir TSH elevada se toma como referencia estar sobre el percentil 97.5 de una población sana, sin patología tiroidea; se han demostrado variaciones por etnia, edad y sexo, por lo que lo ideal es contar con estudios para cada población.<sup>3</sup>

El 90% de las personas con hipotiroidismo subclínico tienen TSH entre 4 a 10 mUI/L. Un discreto incremento de la TSH alrededor de 6.5 a 7 mUI/L puede ser normal para adultos mayores. Cuando la TSH se encuentra > 10 mUI/L, se asocia con una proporción del 80% de tener también anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (AcTPO), y de mayor asociación a manifestaciones clínicas del hipotiroidismo.<sup>4,5</sup>

La causa de hipotiroidismo subclínico son las mismas que ya se comentaron en extenso en el fascículo de "Hipotiroidismo primario manifiesto". La causa más frecuente en nuestro país es la tiroiditis de Hashimoto (que es una causa progresiva); otras causas de este tipo son también enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, linfoma tiroideo y tiroiditis de Riedel).<sup>2,6</sup>

La mayoría de los consensos y guías refieren un valor de TSH  $\geq 10$  mUI/L como asociado a sintomatología del hipotiroidismo y a progresión, por lo que en este grupo está considerado generalmente el tratamiento con hormonas tiroideas. Como ya se ha comentado, la mayoría de las personas con hipotiroidismo subclínico tienen un valor menor a este, por lo que es importante considerar que los niveles de TSH con más progresión a hipotiroidismo manifiesto son aquellos entre 7 a 10 mUI/L de TSH. El otro factor importante, es la presencia de AcTPO que se asocia a progresión con TSH  $\geq 4.5$  mUI/L del 46 y 81% con TSH  $\geq 10$  mUI/L; esta progresión es razón de 2% por año de pacientes. Entre el 30 a 50% de las personas pueden normalizar la TSH sin tratamiento, en particular aquellos con TSH entre 4.5 a 7 mUI/L y en ausencia de AcTPO, esto puede llevar de 2 a 5 años.<sup>3</sup>



Dentro de las causas transitorias reversibles de hipotiroidismo subclínico, podríamos dividir las en aquellas originadas por alteración tiroidea como: tiroiditis transitoria (tiroiditis subaguda dolorosa, viral); sustitución inadecuada por dosificación o incumplimiento; interacción medicamentosa (hierro, calcio, colestiramina, fibra, etc.) que altera la absorción intestinal de las hormonas tiroideas; aumento del aclaramiento de estas (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).<sup>6</sup>

La mayoría de los estudios no han asociado mortalidad por cualquier causa al hipotiroidismo subclínico; en la mayoría de los estudios se ha mostrado un beneficio del tratamiento en menores de 65 o 70 años.<sup>7</sup>

## HISTORIA CLÍNICA

*Femenino de 22 años, estudiante, soltera. Familia con diabetes mellitus tipo 2. Toxicomanías negadas. Menarca a los 12 años, ciclos regulares. Se le diagnosticó COVID-19 en diciembre del 2021.*

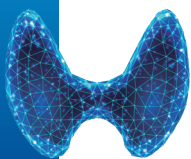
**Generales:** igual que en el hipotiroidismo primario manifiesto, los principales factores asociados son la edad y un riesgo casi 3 veces mayor en personas de sexo femenino. El antecedente familiar directo de hipotiroidismo autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), incrementa el riesgo familiar de tiroiditis de Hashimoto hasta 6.5 veces.<sup>8</sup>

Las otras causas de enfermedad progresiva, que inicialmente pueden ser identificadas en una etapa subclínica, son muy poco frecuentes: amiloidosis, sarcoidosis, linfoma tiroideo, tiroiditis de Riedel,<sup>6</sup> además de tratamientos para otras patologías tiroideas como hemitiroidectomía, donde el 54.7% evolucionaban a hipotiroidismo subclínico o manifiesto,<sup>9</sup> y radioyodo en enfermedad de Graves en una etapa transitoria a la ablación de la glándula tiroidea.<sup>10</sup>

Dentro de las causas reversibles del hipotiroidismo subclínico se encuentra la tiroiditis dolorosa (Quervain), la cual puede presentar en su evolución hipotiroidismo manifiesto o subclínico y aun cuando la mayoría recupera el estado eutiroideo el 20 al 30% pueden quedar en hipotiroidismo manifiesto o subclínico.<sup>11</sup> En personas que tuvieron COVID-19 la presencia de hipotiroidismo subclínico se incrementó y los títulos de ActPO aumento discretamente durante el periodo de convalecencia.<sup>12</sup>

En el caso de antecedente de patologías autoinmunes, el riesgo también se incrementa como en el lupus eritematoso,<sup>12</sup> artritis reumatoide<sup>14</sup> y diabetes tipo 1.<sup>15,16</sup>

4



## SÍNTOMAS

*Refiere presentar piel seca, constipación, fatiga, incremento de 3 kg de peso en los últimos 2 meses.*

No existe un síntoma patognómico de hipotiroidismo, pero sí, un amplio espectro de manifestaciones, por lo que se debe valorar la presencia de todos los síntomas; en su forma subclínica ausencia de los mismos o solo una presentación leve o aislada de síntomas clásicos. A continuación describiremos por aparatos y sistemas.

**Sistema nervioso central:** somnolencia, alteración de la memoria, depresión.

**Cardiovascular:** bradicardia, hipertensión diastólica, disnea, poca tolerancia al ejercicio.

**Gastrointestinal:** estreñimiento.

**Reproductivo:** oligomenorrea, hipermenorrea, disminución de la libido, infertilidad, galactorrea, hiperprolactinemia.

**Metabolismo:** intolerancia al frío, aumento de peso, disminución del consumo de oxígeno y de la tasa metabólica basal, aumento de LDL y colesterol total, aumento de homocisteína.

**Dermatológico:** piel seca, carotenemia palmar, cabello áspero y frágil.

**Neuromuscular:** mialgias, disminución de la relajación de los reflejos osteotendinosos, el cual suele ser de los síntomas iniciales.<sup>2,17</sup>

## EXPLORACIÓN

*Peso 59 kg, IMC 24.9 kg/m<sup>2</sup>, TA 100/70 mm Hg, FC 65/minuto, cuello con bocio pequeño palpable a la hiperextensión, indurado en forma difusa, no doloroso. Piel fría.*

## LABORATORIO

*Glucosa 88 (70 a 100 mg/dL), creatinina 0.80 (0.5 a 0.9 mg/dL), colesterol 161 mg/dL, triglicéridos 48 mg/dL.*

## SOSPECHA DIAGNÓSTICA

*Por las manifestaciones clínicas y el bocio se valora clínicamente la sospecha con alguna escala validada, deberá complementarse con estudio de perfil tiroideo y se puede incluir la determinación de AcTPO.*



**Cuadro 1.** Escala de Zulewski

Síntoma	Presente	Ausente
1 Disminución sudación	1	0
2 Ronquera	1	0
3 Parestesias	1	0
4 Piel seca	1	0
5 Constipación	1	0
6 Pérdida de la audición	1	0
7 Incremento de peso	1	0

Signo	Presente	Ausente
1 Movimientos lentos	1	0
2 Retraso reflejo Aquileo	1	0
3 Piel gruesa	1	0
4 Edema periorbitario	1	0
5 Piel fría	1	0
Suma	3	

Fuente: Kalra S, Goyal A, Khandelwal S. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium [Internet]. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2011;15(6):89.

Se debe sospechar de hipotiroidismo ante la presencia de síntomas y signos atribuibles a este; en caso necesario pueden utilizarse escalas validadas como la de Billewicz o Zulewski para identificarlo.<sup>17</sup>

En la de Zulewski (**Cuadro 1**) con una puntuación > 5 puntos definieron hipotiroidismo, mientras que una puntuación de 0 a 2 puntos definió eutiroidismo.<sup>17</sup>

Es importante comentar que entre el 20 a 25% de la población con TSH normal presentan síntomas sugestivos de hipotiroidismo.<sup>5</sup>

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Perfil tiroideo: TSH 7.7 (0.5 a 4.2 mUI/L), T4 libre 1.1 (0.93 a 1.70 ng/dL), AcTPO 45 ( $\leq 5.61$ ).

El perfil tiroideo característico del hipotiroidismo subclínico corresponde a elevación de la hormona estimulante de tiroides (TSH), sobre el límite superior normal, con la T4 libre normal.<sup>2</sup>





Para complementar el diagnóstico, ante la sospecha de tiroiditis de Hashimoto, se incluyen los AcTPO.<sup>2</sup>

Se puede considerar el uso de ultrasonido en algunas condiciones, como la ausencia de AcTPO, ante la sospecha de tiroiditis de Hashimoto. Este tiene una sensibilidad del 90%, especificidad del 84.8%, valor predictivo positivo (VPP) de 83.7%, valor predictivo negativo (VPN) de 90.7% y precisión para el diagnóstico de 87.2%.<sup>18</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puede confundirse por el cuadro clínico con depresión.

## DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

*Hipotiroidismo subclínico. El diagnóstico se establece con un perfil tiroideo en el que la TSH está arriba del límite superior para la edad y hormonas tiroideas normales.*

## PLAN TERAPÉUTICO

*Se inicia tratamiento a la paciente a dosis de 50 mcg al día de levotiroxina, en ayuno y se solicita perfil tiroideo en 8 semanas.*

La decisión de inicio de tratamiento en hipotiroidismo subclínico es muy relevante. Cuando consideramos el tratamiento debe existir un juicio en el cual se encuentren ventajas de este; generalmente se ha considerado en la justificación de la progresión a hipotiroidismo manifiesto ante la presencia también de AcTPO, de lo cual ya hemos tratado previamente en este fascículo. Otros motivos para iniciar el tratamiento, es el incremento de riesgo cardiovascular y metabólico, el deseo de embarazo o infertilidad (temas tratados en extenso en otros fascículos de la serie).

Actualmente la indicación con más evidencia, es en aquellos con TSH  $\geq 20$  mIU/L con T4 libre en límites normales, pero también debe considerarse en personas jóvenes con síntomas o en condiciones particulares, como el deseo de embarazo con niveles arriba del límite de referencia de TSH.<sup>5</sup>

En caso de considerar el tratamiento, por el riesgo cardiovascular, hay que tener en cuenta que los estudios sugieren que el hipotiroidismo subclínico está asociado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular, particularmente en aquellos con TSH con niveles  $> 10$  mIU/L; sin embargo, estas asociaciones no se encontraron para en la mayoría de los adultos con niveles de TSH de 5 a 10 mIU/L.<sup>19,20</sup>



A continuación, mostramos las recomendaciones de tratamiento de distintas guías.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018<sup>21</sup>

- TSH > 10 mUI/L: edad < 70 años, tratamiento. Edad ≥ 70 años, observar y esperar.
- TSH 4 a 10 mIU/L: edad < 65 años con síntomas, considerar. Edad ≥ 65 años, observar y esperar.

European Thyroid Association (ETA), 2013<sup>22</sup>

- Edad < 70 años: TSH > 10 mIU/L, tratar. TSH < 10 mUI/L con síntomas, iniciar y valorar. TSH < 10 mUI/L sin síntomas, observar.
- Edad > 70 años: TSH < 10 mIU/L, observar. TSH > 10 mUI/L, considerar tratamiento con síntomas claros o alto riesgo cardiovascular.

American Thyroid Association (ATA), 2012<sup>23</sup>

- TSH > 10 mIU/L, considerar tratamiento.
- TSH < 10 mIU/L, considere el tratamiento si los síntomas sugieren hipotiroidismo, anticuerpos positivos a la peroxidasa tiroidea o evidencia de aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca o factores de riesgo de estas enfermedades.

UpToDate, 2018<sup>24</sup>

- TSH < 7 mUI/L: edad > 65/70 años, observar. Edad < 65/70 años, tratar si hay síntomas, observar sin síntomas.
- TSH 7 a 10 mUI/L: edad > 65/70 años, tratar si síntomas, observar sin síntomas. Edad < 65 años, tratamiento.
- TSH > 10 mIU/L: tratar.

*En el caso de nuestra paciente, por el nivel de TSH, la presencia de síntomas sugestivos, edad y AcTPO, tiene indicación por las guías referidas para iniciar el tratamiento.*

Es importante en caso de niveles entre 4 a 10 mUI/L de TSH y de considerar no iniciar tratamiento, repetir en un periodo de 2 a 3 meses nuevamente niveles de TSH, T4 libre y AcTPO (estos últimos si no cuenta con ellos).<sup>22</sup>

La levotiroxina, es el tratamiento inicial recomendado en las guías. Se calcula la dosis de 0.8 a 1.2 mcg/kg por día, pero en pacientes de mayor riesgo, como aquellos con cardiopatía y problemas neurológicos, se inicia con la dosis de 12.5 a 25 mcg al día hasta llegar a la dosis calculada requerida.<sup>23,25</sup>

8



Para mejorar el apego y la absorción se recomienda tomar la levotiroxina de 30 a 60 minutos antes del desayuno o de 2 a 3 horas después de cenar, y que esta sea ligera.

También deben considerarse alimentos o medicamentos que pueden alterar la absorción de la levotiroxina como el calcio, magnesio, hierro, inhibidores de la bomba de protones, colestiramina, sucralfato y orlistat, con los cuales se recomienda hasta 4 horas de separación.<sup>23,25</sup>

Con bifosfonatos orales se recomienda primero la toma de levotiroxina y después de 30 a 60 minutos estos.

En caso de semaglutida oral la recomendación es primero tomar esta sola y treinta minutos después o por la noche la levotiroxina.<sup>27</sup>

Los pacientes que requiere más de 2 a 2.4 mcg/kg/día o que no están alcanzando la meta, una vez confirmada la toma correcta de la levotiroxina, hay que descartar alteraciones que modifican la absorción como la presencia de gastritis por *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica o enfermedad celiaca.<sup>23,25</sup>

Es importante evitar la sobredosificación, ya que se ha asociado con riesgo a largo plazo de arritmias y descalcificación ósea.

El uso combinado o agregado de liotironina no está recomendado en adultos mayores con antecedente de cardiopatía isquémica, embarazadas o en búsqueda de embarazo. No hay estudios con evidencia en hipotiroidismo subclínico para recomendar su uso bajo esta condición.<sup>22</sup>

En la satisfacción con la terapia, para el hipotiroidismo, influyen varios factores como mantener un sueño adecuado y hacer actividad física regular, además de la dosis y tipo de terapia.<sup>23</sup>

## DISCUSIÓN

El hipotiroidismo es una de las enfermedades más frecuentes, sin embargo, más o menos la mitad de las personas que lo padecen no están diagnosticadas, esto se debe a que la enfermedad suele ser de instauración lenta, por lo que la relación con los síntomas puede pasar desapercibida hasta etapas avanzadas del padecimiento o por alguna comorbilidad asociada al mismo.

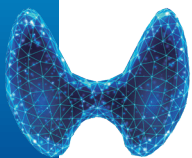
Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento debe establecerse con base en el cálculo de la dosis de acuerdo con la edad y comorbilidades (situaciones también a considerar para la forma de inicio y graduación de la dosis hasta alcanzar la calculada) y, de ahí, realizar perfil tiroideo de control de 4 a 8 semanas de estar ya con la dosis calculada para verificar



la meta de tratamiento con base en el nivel de TSH para el grupo de edad y comorbilidades.

En pacientes estables puede revisarse con perfil tiroideo cada 6 a 12 meses.

10



# REFERENCIAS

1. Real Academia Nacional de Medicina de España. Hipotiroidismo [Internet]. 2023 [citado 5 de marzo 2023]. Disponible en: [https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL\\_BUS=3&LEMA\\_BUS=hipotiroidismo](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=hipotiroidismo).
2. Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism [Internet]. National Library of Medicine, 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/>.
3. Pérez-Campos Mayoral L, Hernández-Huerta MT, Mayoral-Andrade G, Pérez-Campos Mayoral E, Zenteno E, Martínez-Cruz R, et al. TSH Levels in Subclinical Hypothyroidism in the 97.5th Percentile of the Population. *International Journal of Endocrinology*. 2020;2020:1-6.
4. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2018;14(5):301-16.
5. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019; i2006.
6. Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape [Internet]. *Endocrinology and Metabolism*. 2021;36(3):500-13. Disponible en: <https://www.enm.org/upload/pdf/enm-2021-1066.pdf>.
7. Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, Pinsky B, Antunez Flores O, Guo D, et al. Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009-2019. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;7(1).
8. Zhong J, Mu D, Zou Y, Li L, Cheng X, Qiu L. High Thyrotropin Levels and Risk of Mortality in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Endocrine Practice*. 2023;29(3):206-13.
9. Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, Sohn SY, Kim D-S, Hann HJ, et al. Familial Risk of Hashimoto's Thyroiditis Among First-Degree Relatives: A Population-Based Study in Korea. *Thyroid*. 2021;31(7):1096-104.
10. Lee SJ, Song CM, Ji YB, Choi YY, Sohn YS, Park JH, et al. Risk factors for hypothyroidism and thyroid hormone replacement after hemithyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2021;406(4):1223-31.
11. Hernández SE, Torres AP, Normandía AMA, Galindo RME, Amador LN, González BD. Tratamiento del bocio tóxico difuso con dosis única de yodo radiactivo 131 calculada por el tamaño del bocio y las concentraciones séricas de triyodotironina (T3). *Rev Endocrinol Nutr*. 2003;11(4):157-161.
12. Cordray JP, Nys P, Merceron RE, Augusti A. Fréquence de l'hypothyroïdie après thyroïdite de De Quervain et intérêt de la mesure échographique du volume thyroïdien [Frequency of hypothyroidism after De Quervain thyroiditis and contribution of ultrasonographic thyroid volume measurement]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001; 152(2):84-8.
13. Alphan Uc Z, Yagcı P, Adibelli Z, Duran C. The Spectrum of Thyroid Function Tests and Autoantibodies During Hospitalization and After Six Months of Discharge in COVID-19 Patients: Does COVID-19 Trigger Autoimmunity? *Endocrine Research*. 2023;1-11.
14. Ni J, Li J, Wang Y, Guan L, Lin H, Zhang L, et al. Systemic Lupus Erythematosus Patients With Related Organic Damage Are at High Risk of Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.
15. Huang CM, Sung FC, Chen HJ, Lin CC, Lin CL, Huang PH. Hypothyroidism risk associated with rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2022;101(1):e28487.
16. Shun CB, Donaghye KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2013;31(2):126-35.
17. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity [Internet]. *Autoimmunity Reviews* [consultado el 23 de marzo 2020];15(7):644-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156889972163004412-via%3Dihub>.
18. Kalra S, Goyal A, Khandelwal S. Clinical scoring scales in thyroidology: A compendium [Internet]. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [consultado el 10 de septiembre 2019];15(6):89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169861/>.
19. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, Secil M. Roles of ultrasound and power Doppler ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects. *Quant Imaging Med Surg*. 2014;4(4):232-8. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2014.07.13. PMID: 25202658; PMCID: PMC4137176.
20. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365.
21. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Auer R, Rodondi N. Subclinical Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Outcomes among Prospective Cohort Studies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2013;13(1):4-12.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries. Subclinical hypothyroidism (non-pregnant). Disponible en: <https://cks.nice.org.uk/hypothyroidism#1scenario>.
23. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Mana-



gement of Subclinical Hypothyroidism [Internet]. *European Thyroid Journal*. 2013;2(4):215-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923601/>

24. Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey J, Klein I, Mechanick J, et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*. 2012;18(6):988-1028.
25. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014; 24(12):1670-751.
26. Ross DR. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults [Internet]. UpToDate. [consultado el 22 de marzo 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidism-nonpregnant-adults>.
27. Ghosh S, Rajput R, Banerjee S, Bansal B, Chawla M, Ahluwalia A, et al. First-in-class oral semaglutide: Overcoming barriers of incretinisation in the Indian context. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2022;26(5):417.



# AUTOR Y COAUTOR(ES)

## Autor

### Alejandro Sosa Caballero

Médico general egresado de la Universidad Veracruzana  
Endocrinólogo por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)  
Certificación por el Consejo Mexicano de Endocrinología  
Profesor adjunto de Endocrinología de la UNAM  
Adscrito al Departamento de Endocrinología, Centro Médico La Raza (IMSS)  
Expresidente del Consejo Mexicano de Endocrinología  
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología  
Expresidente de la Asociación de Posgraduados en Endocrinología  
Socio Fundador del Colegio de Endocrinólogos de México AC

## Coautores

### Alex Alfonso Hernández Ríos

Médico General egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)  
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)  
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología  
Profesor del Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina UNAM

### Alicia Gabriela Valeriano Reyes

Médico general egresada de la Universidad Regional del Sureste  
Residente de Endocrinología en Centro Médico La Raza (IMSS)  
Socio de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

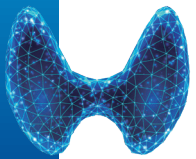
### Oscar Ochoa Romero

Pediatra y Endocrinólogo Pediatra por la Universidad Nacional Autónoma de México  
Certificado por el Consejo Mexicano de Endocrinología  
Médico adscrito al Departamento de Endocrinología Pediátrica en Centro Médico Nacional La Raza (IMSS)

# 13

CASOS CLÍNICOS EN  
**Hipotiroidismo**







# HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

## INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito es una condición presente al nacimiento caracterizado por la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular. Existe una conexión inversa entre la edad en la que se inicia el tratamiento y el coeficiente intelectual en la vida posterior.<sup>1</sup>

En recién nacidos sanos a término, se produce un aumento brusco en las concentraciones séricas de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en los primeros 30 a 60 minutos posteriores al nacimiento, alcanzando niveles de 60 a 80 mU/L.<sup>2</sup> Este aumento se debe a la exposición a un ambiente más frío y al corte del cordón umbilical. Las concentraciones séricas de TSH disminuyen rápidamente a alrededor de 20 mU/L después de 24 horas y luego disminuyen gradualmente hasta 6 a 10 mU/L en la primera semana de vida. Este aumento inicial de TSH estimula la secreción de T4, lo que resulta en un aumento en las concentraciones séricas de T4 total y libre, alcanzando un pico a las 24 a 36 horas de vida de aproximadamente 10 a 22 mcg/dL y 2 a 5 ng/dL, respectivamente. Las concentraciones séricas de T4, T4 libre y T3, disminuyen gradualmente en las primeras cuatro semanas de vida.<sup>3</sup> En este punto, el rango de referencia para las concentraciones séricas totales de T4 es de 7 a 16 mcg/dL y el rango de referencia para las concentraciones séricas de T4 libre es de 0.8 a 2 ng/dL. Después de las primeras cuatro semanas, el rango de referencia para TSH es de 0.5 a 6 mU/L. Los niveles de TSH alcanzan el rango de referencia adulto alrededor de los dos años.

La incidencia de hipotiroidismo primario congénito varía en todo el mundo. Los informes de programas de detección en países como Estados Unidos, Canadá, países europeos, Israel, Australia, Nueva Zelanda y Japón indican que la incidencia de hipotiroidismo congénito primario es de alrededor de 1:2000 a 1:4000 en recién nacidos.<sup>4,5</sup> En México, se encontró una prevalencia de 1:2427 en recién nacidos.<sup>6</sup>

Las causas más frecuentes de hipotiroidismo congénito son el desarrollo de la glándula tiroides (disgenesia) o un problema en la síntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénesis). La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente es la disgenesia tiroidea, la cual es el resultado de un desarrollo anormal de la glándula tiroides, como la agenesia, hipoplasia o



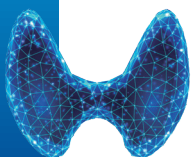
ectopia. La ectopia tiroidea es responsable de alrededor de dos tercios de los casos de disgenesia en todo el mundo, aunque estudios más recientes sobre la etiología subyacente del hipotiroidismo congénito informan de la presencia de una glándula tiroidea de tamaño normal o grande ubicada en su posición normal (glándula *in situ*); es el hallazgo más común.<sup>7,8</sup> En México la ectopia tiroidea se sigue considerando la causa más común.<sup>6</sup>

Aunque la mayoría de los casos de disgenesia tiroidea no tienen una causa genética y ocurren de forma esporádica, aproximadamente el 2% de los casos están relacionados con mutaciones heredadas.<sup>9</sup> Estas mutaciones pueden causar otras anomalías congénitas en diferentes tejidos del cuerpo.

**Cuadro 1.** Genes relacionados con hipotiroidismo congénito

Gen	Anomalías relacionadas	Síndrome
PAX8 <sup>10,11</sup>	Tracto urogenital	
TTF2 (FOXE1) <sup>12,13</sup>	Paladar hendido, cabello puntiagudo y atresia de coanas bilateral	Bamforth-Lazarus
NKX2-1(antes TTF1) <sup>14-16</sup>	Pulmones y el sistema nervioso central, incluyendo deficiencias en hormonas hipofisarias	
NKX2-5 <sup>17</sup>	Cardíacos	
GLIS3 <sup>18</sup>	Diabetes mellitus neonatal, glaucoma congénito, fibrosis hepática y riñones poliquísticos	
JAG1 <sup>19</sup>	Hígado, cerebro, corazón, ojos, cara y esqueleto	Alagille tipo 1
CDCA8 <sup>20</sup>	No se ha identificado como causa de anomalías no tiroideas	
NTN1 <sup>21</sup>	Ectopia tiroidea y artrogriposis	
TUBB1 <sup>22</sup>	Disgenesia tiroidea y alteraciones plaquetarias	
TBX1 <sup>23</sup>	Hipoplasia paratiroidea, malformaciones cardíacas congénitas y tiroideas <i>in situ</i>	DiGeorge
TPO <sup>24</sup>	Dishormonogénesis y bocio. Hipoplasia tiroidea, disgenesia tiroidea	

Fuente: elaborada por los autores.



Los recién nacidos con síndrome de Down (trisomía 21) tienen una mayor probabilidad de presentar hipotiroidismo, el cual puede ser detectado a través de los programas de detección de recién nacidos. La incidencia de hipotiroidismo en estos casos puede llegar a ser de hasta 1 de cada 50 recién nacidos.

Otras causas de hipotiroidismo, además de las mencionadas en esta introducción, pero debido a su prevalencia más bajas a lo ya expuesto, no se abordarán en este fascículo. Entre estas causas se incluyen: resistencia a la TSH (elevación de la TSH sérica con disminución de T4 libre o total), defectos en el transporte de la hormona tiroidea (con TSH normal o ligeramente elevada y disminución de T4 libre o total), resistencia a la hormona tiroidea (con TSH normal o ligeramente elevada y aumento de T4 libre o total, pero con síntomas de hipotiroidismo), hipotiroidismo central (disminución de la TSH, T4 libre y T4 total) e hipotiroidismo transitorio (debido a la deficiencia o exceso de yodo, hipotiroidismo materno mediado por anticuerpos, entre otros).

En México se cuenta con la guía de práctica clínica para hipotiroidismo congénito, en la cual se describen los puntos claves para la valoración diagnóstica y tratamiento.<sup>25</sup>

## HISTORIA CLÍNICA

*Preescolar de 3 años 11 meses de edad, en seguimiento por hipotiroidismo congénito. Tratamiento con levotiroxina tableta 50 mcg/día, adecuada técnica de administración, sin omisión de dosis (2.65 mcg/kg/día). Se ha mantenido clínicamente eutiroyidea. Velocidad de crecimiento: 0.58 cm/mes.*

**Antecedentes maternos:** *edad 34 años, antecedentes gineco obstétricos: menarca 12 años, gestaciones 1, partos 1, cesáreas 0, abortos 0, productos previos con enfermedad tiroidea 0, malformaciones congénitas 0, síndromes genéticos 0. Control prenatal adecuado durante el embarazo. Sin factores de riesgo previos o durante el embarazo. Tipo de anestesia que se dio: bloqueo.*

**Antecedentes en relación con el niño(a):** *vía de nacimiento por parto, edad gestacional al nacer 38 semanas, pesó 3,200 gramos, Apgar 9/10, Capurro 38 semanas de gestación, Silverman: 0 puntos. Malformaciones congénitas negadas, resultado del tamiz neonatal de hipotiroidismo congénito: TSH 34 mUI/L, tras lo cual se realizó perfil tiroideo que confirmó hipotiroidismo primario. Alimentación: seno materno exclusivo hasta los seis meses.*

17

CASOS CLÍNICOS EN  
**Hipotiroidismo**



## SÍNTOMAS Y EXPLORACIÓN

*Peso 18.8 kg (percentil 90 a 95), talla 103 cm (percentil mayor 95), edad talla 5 años 9 meses, peso ideal talla 18 kg, exceso de peso 800 gramos (4.4%), IMC 17.7 (percentil 90 a 95). A la exploración cuello sin bocio, sin adenomegalias. Tanner mamario y púbico 1.*

La mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito (más del 95%) no presentan síntomas evidentes de hipotiroidismo al momento de nacer. En muchos casos, esto se debe a que una parte de la tiroxina de la madre puede pasar a través de la placenta.<sup>26</sup>

Los bebés nacidos en regiones del mundo sin programas de detección de hipotiroidismo congénito, suelen mostrar síntomas de hipotiroidismo durante los primeros meses de vida como letargo, llanto ronco, dificultad para alimentarse, estreñimiento, mixedema, macroglosia, hernia umbilical, fontanelas grandes, piel seca, hipotermia e ictericia prolongada.<sup>27</sup>

En los bebés con hipotiroidismo central, los síntomas clínicos suelen estar relacionados con deficiencias de otras hormonas hipofisarias como hipoglucemia (hormona del crecimiento y hormona adrenocorticotrópica), micropene (hormona del crecimiento y/o gonadotropinas), testículos no descendidos (gonadotropinas) y, menos común, deficiencia de arginina vasopresina.<sup>28</sup>

## SOSPECHA DIAGNÓSTICA

### Hipotiroidismo congénito

Según la Norma Oficial Mexicana 007, el tamiz neonatal del hipotiroidismo es obligatorio en todos los centros de atención materno-infantil para todos los niños.<sup>29</sup> Se recomienda que en la primera consulta del niño sano se detecten los recién nacidos a los que no se les realizó el tamiz neonatal para solicitar un perfil tiroideo completo.<sup>25</sup>

Si en el tamiz inicial se detectan valores de TSH por encima de ciertos niveles, generalmente  $> 30$  mUI/L en unidades de suero (equivalente a  $> 15$  mUI/L en unidades de sangre total), se debe evaluar al bebé clínicamente y realizar pruebas séricas adicionales tan pronto como sea posible, por lo general a la semana de vida. Si la TSH en el tamiz es  $> 40$  mUI/L, se debe comenzar el tratamiento con levotiroxina inmediatamente después de la extracción de la muestra de suero confirmatoria, sin esperar los resultados.<sup>30</sup>

18



Los resultados de la prueba de tamiz deben interpretarse teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas de la disminución gradual de TSH en los recién nacidos, es por eso que idealmente se realiza a las 72 horas; si por algún motivo se realizó después de una semana de edad, se debe utilizar un límite de TSH más bajo típicamente  $> 10$  mUI/L. Algunos programas de detección no se ajustan a la edad del bebé, lo que lleva a resultados falsos negativos para los bebés con hipotiroidismo leve.<sup>31</sup>

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exámenes de laboratorio, después del tratamiento, TSH 0.9 (0.27 a 4.20 mUI/L), T4L 1.5 (0.93 a 1.70 ng/dL).

Las imágenes tiroideas, como la ecografía y captación de radionúclidos, son útiles para identificar la causa subyacente del hipotiroidismo congénito. La ecografía y el Doppler de flujo de color pueden detectar glándulas tiroideas ectópicas, evitando la necesidad de imágenes con radionúclidos, pero no son tan confiables como estas imágenes para identificar casos de disgenesia tiroidea.<sup>32</sup> Si el ultrasonido no detecta tejido tiroideo ectópico se debe realizar una captación para identificar casos de disgenesia tiroidea o dishormonogénesis, utilizando <sup>99m</sup>m-pertecnato o <sup>123</sup>yodo en lugar de <sup>131</sup>yodo cuando está disponible.

La medición de los autoanticuerpos tiroideos, en bebés nacidos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune conocida o en familias con antecedentes de hipotiroidismo congénito transitorio, puede ayudar a diagnosticar esta forma de hipotiroidismo congénito. La concentración sérica de tiroglobulina también es útil para distinguir entre las causas del hipotiroidismo congénito. Para bebés sin glándula tiroidea observada en imágenes un nivel bajo de tiroglobulina sérica sugiere aplasia tiroidea, mientras que en bebés con una glándula grande, en las imágenes, un nivel bajo de tiroglobulina sérica apunta a un defecto del gen de la tiroglobulina.<sup>33</sup>

En casos de hipotiroidismo congénito con características familiares o sindrómicas que sugieren una etiología genética específica, las pruebas genéticas dirigidas son útiles.<sup>34</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Resistencia a la TSH, defectos en el transporte de la hormona tiroidea, resistencia a la hormona tiroidea, hipotiroidismo central e hipotiroidismo transitorio.



# DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

## Hipotiroidismo congénito primario

El diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario se confirma con nivel elevado de TSH y T4 libre baja.

- TSH alta, T4 libre normal o T4 total, son resultados que en las pruebas de suero definen el hipotiroidismo subclínico.
- TSH baja o normal, T4 libre baja son resultados que en las pruebas de suero sugieren la posibilidad de hipotiroidismo central.
- T4 baja, T4 libre normal y TSH normal. Esta combinación de hallazgos indica la presencia de una deficiencia de proteínas de unión, de las cuales la más común es la deficiencia de globulina fijadora a T4; un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que ocurre en 1: 4000 recién nacidos, predominantemente hombres. Estos bebés son eutiroides y no requieren tratamiento.<sup>35</sup>

## PLAN TERAPÉUTICO

**Comentario:** *paciente que se encuentra clínica y bioquímicamente eutiroides, adecuada velocidad de crecimiento, por lo que continuamos con misma dosis de levotiroxina.*

La levotiroxina oral es el tratamiento de elección. Las indicaciones de tratamiento son: hipotiroidismo primario, hipotiroidismo central e hipotiroidismo subclínico con TSH > 20 mUI/L.<sup>30</sup>

En bebés a término, prematuros y con bajo peso al nacer, de acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos (PES), la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) y la Asociación Americana de la Tiroides (ATA), se recomienda una dosis de levotiroxina de 10 a 15 mcg/kg/día.<sup>30,36,37</sup>

La pastilla debe ser triturada y mezclada con un poco de agua antes de alimentar al bebé. Es importante no agregar la pastilla triturada a un biberón de leche materna o fórmula.

La levotiroxina es idealmente administrada con el estómago vacío y se debe esperar de 30 minutos a una hora antes de consumir alimentos. Sin embargo, puede ser difícil para la familia exigir que el medicamento se tome separado de las comidas, lo que podría reducir el cumplimiento.<sup>38</sup>

Hay que evitar la administración simultánea de levotiroxina con los siguientes productos: fórmula de soya, suplementos que contienen hierro o calcio y antiácidos como el hidróxido de aluminio o la simeticona.<sup>39,40</sup>



Los objetivos principales del tratamiento son garantizar un crecimiento normal y un desarrollo neurológico adecuado. Para lograr esto, es importante restaurar las concentraciones séricas de T4 libre (o T4 total) y TSH al rango normal lo más rápido posible. Se busca alcanzar una concentración sérica de T4 libre o T4 total, en la mitad superior del rango de referencia, según la edad del paciente. Asimismo, se busca lograr una concentración sérica de TSH dentro del rango de referencia, preferiblemente en el extremo inferior del mismo. Para los bebés con hipotiroidismo central congénito es necesario utilizar la medición de T4 libre en suero para guiar el tratamiento, ya que la medición de la TSH sérica no sería confiable.<sup>30</sup>

La monitorización del tratamiento con levotiroxina comienza con una prueba a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento y se realiza cada dos semanas hasta que los niveles séricos de TSH se normalicen. Durante el primer año de vida, se lleva a cabo una prueba cada uno o dos meses. Entre uno y tres años se realiza una prueba cada uno a tres meses y después de eso se debe hacer una prueba cada 6 a 12 meses hasta que se complete el crecimiento. Es importante monitorear tanto TSH como T4 libre de 4 a 6 semanas después de cualquier cambio en la dosis o del cambio de marca de levotiroxina.<sup>30,36,37</sup>

## DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano del hipotiroidismo congénito es crucial para prevenir complicaciones graves que pueden afectar el desarrollo del sistema nervioso central. La disgenesia tiroidea sigue siendo la causa más común en nuestro medio. Por lo tanto, la detección del hipotiroidismo congénito debe ser obligatoria en el tamiz neonatal y posteriormente se debe realizar una prueba confirmatoria con un perfil tiroideo completo. El tratamiento de elección es la levotiroxina, siempre con la monitorización cuidadosa del crecimiento y el desarrollo del niño. En resumen, es imprescindible continuar con la detección y el monitoreo estricto del hipotiroidismo congénito en nuestro medio para evitar complicaciones a largo plazo en los niños afectados.

## PLAN

*Cita en 6 meses con perfil tiroideo.*

*Levotiroxina tabletas 100 mcg, media tableta cada 24 horas, en ayuno, con agua simple, al menos 30 minutos previos al desayuno.*

21

CASOS CLÍNICOS EN  
**Hipotiroidismo**





# REFERENCIAS

22

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO



1. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *The Journal of Pediatrics*. 1972;81(5):912-5.
2. Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn. *Journal of Clinical Investigation*. 1969;48(9):1670-7.
3. Fisher DA. Fetal-Perinatal Thyroid Physiology. *Developmental Endocrinology*. 2002;135-49.
4. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;28(2):175-87.
5. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419.
6. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud pública de México*. 2004;46(2):141-148.
7. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: Progress report. *The Journal of Pediatrics*. 1983;102(5):653-4.
8. Worth C, Hird B, Tetlow L, Wright N, Patel L, Banerjee I. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;106(1):77-9.
9. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription Factor Mutations and Congenital Hypothyroidism: Systematic Genetic Screening of a Population-Based Cohort of Japanese Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(4):1981-5.
10. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, et al. Autosomal Dominant Transmission of Congenital Thyroid Hypoplasia Due to Loss-of-Function Mutation of PAX8. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(1):234-8.
11. Carvalho A, Hermanns P, Rodrigues AL, Sousa I, Anselmo J, Bikker H, et al. A New PAX8 Mutation Causing Congenital Hypothyroidism in Three Generations of a Family Is Associated with Abnormalities in the Urogenital Tract. *Thyroid*. 2013;23(9):1074-8.
12. Castanet M. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Human Molecular Genetics*. 2002;11(17):2051-9.
13. Barişi, Arsoy AE, Smith A, Agostini M, Mitchell CS, Park SM, et al. A Novel Missense Mutation in Human TTF-2 (FKHL15) Gene Associated with Congenital Hypothyroidism But Not Athyreosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;9(10):4183-7.
14. Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *The Journal of Pediatrics*. 2004;145(2):190-3.
15. Shetty VB, Kiraly-Borri C, Lamont P, Bikker H, Choong CSY. NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(3-4):373-8.
16. Prasad R, Nicholas Adeline K, Schoenmakers N, Barton J. Haploinsufficiency of NKX2-1 in Brain-Lung-Thyroid Syndrome with Additional Multiple Pituitary Dysfunction. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;92(5):340-4.
17. Chung IM, Rajakumar G. Genetics of Congenital Heart Defects: The NKX2-5 Gene, a Key Player. *Genes*. 2016;7(2):6.
18. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nature Genetics*. 2006;38(6):682-7.
19. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L, et al. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;10(3):861-70.
20. Carré A, Stoupa A, Kariyawasam D, Gueriouz M, Ramond C, Monus T, et al. Mutations in BOREALIN cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Molecular Medicine*. 2018;10(12).
21. Li L, Li X, Wang X, Han M, Zhao D, Wang F, et al. Mutation screening of eight genes and comparison of the clinical data in a Chinese cohort with congenital hypothyroidism. *Endocrine*. 2022;79(1):125-34.
22. Fagman H, Liao J, Westerlund J, Andersson L, Morrow BE, Nilsson M. The 22q11 deletion syndrome candidate gene Tbx1 determines thyroid size and positioning. *Human Molecular Genetics*. 2006;16(3):276-85.
23. Stoupa A, Chaabane R, Guériouz M, Raynaud-Ravni C, Nitschke P, Bole-Feysot C, et al. Thyroid Hypoplasia in Congenital Hypothyroidism Associated



- with Thyroid Peroxidase Mutations. *Thyroid*. 2018; 28(7):941-4.
25. Guía de Referencia Rápida [Internet]. Disponible en: <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/grr/ISSSTE-135-08.pdf>.
  26. Vuulma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(1):13-6.
  27. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*. 1979;63(2):180-91.
  28. Heinen CA, Losekoot M, Sun Y, Watson PJ, Fairall L, Joustra SD, et al. Mutations in TBL1X Are Associated with Central Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(12):4564-73.
  29. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana-007-SSA2-1993, para la Atención a la Mujer Durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del RN, Criterios y Procedimientos para la Prestación del Servicio. México, DF: Diario Oficial de la Federación; viernes 6 de enero de 1995; Tomo CDXCVI No. 5:19-38.
  30. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics*. 2022;151(1).
  31. Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH, Bauer AJ, Hawkes CP. Newborn Screening in the US May Miss Mild Persistent Hypothyroidism [Internet]. *The Journal of Pediatrics*. 2018 [consultado el 2 de marzo 2023]; 192:204-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823276/#:~:text=Congenital%20hypothyroidism%20has%20an%20incidence>.
  32. Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, Jennings SG, Eugster EA, Karmazyn B. Ultrasound for Primary Imaging of Congenital Hypothyroidism. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(3):W360-6.
  33. Muir A. Thyroid Scanning, Ultrasound, and Serum Thyroglobulin in Determining the Origin of Congenital Hypothyroidism. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1988;142(2):214.
  34. Yamaguchi T, Nakamura A, Nakayama K, Hishimura N, Morikawa S, Ishizu K, et al. Targeted Next-Generation Sequencing for Congenital Hypothyroidism with Positive Neonatal TSH Screening [Internet]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 [consultado el 19 de noviembre 2022];105(8): dqaa308. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459320/>.
  35. Mandel S, Hanna C, Boston B, Sesser D, LaFranchi S. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening. *The Journal of Pediatrics*. 1993;122(2):227-30.
  36. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement [Internet]. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267409/>.
  37. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419.
  38. Zeitler P, Solberg P. Food and Levothyroxine Administration in Infants and Children. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(1):13-14.e1.
  39. Balapatabendi M, Harris D, Shenoy SD. Drug interaction of levothyroxine with infant colic drops. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(9):888-9.
  40. Stagi S, Municchi G, Ferrari M, Wasniewska MG. An Overview on Different L-Thyroxine (L-T4) Formulations and Factors Potentially Influencing the Treatment of Congenital Hypothyroidism During the First 3 Years of Life. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.







