

COLABORACIÓN ESPECIALRecibido: 2 de octubre de 2020
Aceptado: 6 de noviembre de 2020
Publicado: 16 de diciembre de 2020**IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN EL CRIBADO NEONATAL DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO****Marina Mora Sitja (1), María Sanz Fernández (1), Lucía Carrascón González-Pinto (1) y Amparo Rodríguez Sánchez (1)**

(1) Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El objetivo de este trabajo fue mostrar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes diagnosticados de hipotiroidismo congénito (HC) mediante el Programa de Cribado Neonatal en la Comunidad Autónoma de Madrid durante el estado de alarma debido a la crisis sanitaria por la COVID-19.

Métodos: Los datos fueron extraídos del análisis retrospectivo de pacientes diagnosticados de HC en el Centro de Diagnóstico y Seguimiento Clínico de HC, ubicado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Resultados: Durante el período comprendido entre el 14 de marzo y el 21 de junio de 2020, siete neonatos fueron diagnosticados de HC. Desde el Centro de Cribado se contactó de forma urgente con el Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento, con localización y valoración clínica del paciente el mismo día, realizándose las exploraciones complementarias habituales en todos ellos según la vía clínica. La edad mediana del diagnóstico fue de 15,5 días (rango 7,00-24,00). El seguimiento clínico y analítico posterior se realizó en todos los casos acorde a los tiempos recomendados. Todos los pacientes presentaron normalización de la función tiroidea a las dos semanas de tratamiento.

Conclusiones: Todos los pacientes atendidos en el Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento de Hipotiroidismo Congénito durante el período de estado de alarma son diagnosticados, tratados y reevaluados siguiendo la vía clínica habitual, sin incidencias. La situación epidemiológica actual de la pandemia por la COVID-19 pone de manifiesto el correcto funcionamiento del circuito del Programa de Cribado de Hipotiroidismo Congénito en circunstancias menos favorables.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito, COVID-19, Cribado neonatal.

ABSTRACT**Impact of the COVID-19 pandemic on Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism**

Background: The purpose of this paper was to describe the diagnosis, treatment and follow-up of patients diagnosed with congenital hypothyroidism (CH) by the Neonatal Screening Program in the Autonomous Community of Madrid during the state of alarm due to the COVID-19 health crisis.

Methods: The data were extracted from the retrospective analysis of patients diagnosed with CH and treated at the Clinical Diagnosis and Follow-up Center of CH located in the Pediatric Endocrinology Unit of the General University Hospital Gregorio Marañón.

Results: During the period between March 14 and June 21, 2020, 7 neonates were diagnosed with congenital hypothyroidism. The Screening Center contacted the Clinical Diagnosis and Follow-up Center urgently, with the location and clinical assessment of the patient on the same day, performing the usual complementary examinations in all of them according to clinical pathway. The median age of diagnosis was 15.5 days (range 7.00-24.00). The subsequent clinical and analytical follow-up was carried out in all cases according to the recommended times. All patients presented normalization of the thyroid function after two weeks of treatment.

Conclusions: All patients seen at the Congenital Hypothyroidism Clinical Diagnosis and Follow-up Center during the alarm state period were diagnosed, treated and reevaluated following the usual clinical pathways without incidents. The current epidemiological situation of the COVID-19 pandemic has revealed the correct functioning of the circuit of the Congenital Hypothyroidism Screening Program in less favorable circumstances.

Key words: Congenital Hypothyroidism, COVID-19, Neonatal screening.

Correspondencia:
Marina Mora Sitja
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, nº 46
28007 Madrid, España
marina.mora@salud.madrid.org

Cita sugerida: Mora Sitja M, Sanz Fernández M, Carrascón González-Pinto L, Rodríguez Sánchez A. Impacto de la pandemia por COVID-19 en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 16 de diciembre e202012176.

INTRODUCCIÓN

El Hipotiroidismo Congénito (HC) comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas que producen una hipofunción tiroidea presente al nacimiento. Se produce con una incidencia aproximada de 1:2.000⁽¹⁾ y es una de las causas más frecuentes de retraso mental evitable. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, y su defecto, en los primeros meses de vida, originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central, a no ser que se instaure el tratamiento sustitutivo adecuado^(2,3).

Los síntomas y signos producidos por el HC no siempre están presentes al nacimiento⁽⁴⁾. La dificultad para el diagnóstico clínico de HC en las primeras semanas de vida, junto con la importancia del inicio precoz del tratamiento hormonal sustitutivo para evitar el daño cerebral, hace que sea fundamental el Programa de Cribado Neonatal.

Los síntomas y signos clásicos de HC deben ser reconocidos y, desafortunadamente, siguen siendo la carta de presentación de HC en dos tercios de la población mundial no sometida al cribado neonatal⁽⁵⁾. Estos síntomas se hacen evidentes a partir del segundo o tercer mes de vida, cuando el daño cerebral ya es irreversible. Aunque inespecíficos, síntomas como ictericia prolongada, dificultades en la alimentación, llanto ronco, letargia, estreñimiento, hipotonía, hernia umbilical, frialdad con piel marmorata, fascies edematosa con macroglosia, ensilladura nasal ancha o fontanela posterior superior a 5 mm, deben alertarnos sobre la posibilidad diagnóstica de HC. El Índice de Letarte establece una puntuación en función de los síntomas y signos clínicos presentes, siendo el cuadro sugestivo de HC cuando resulta superior a 4 (tabla 1). En el niño no tratado, la clínica es florida: fenotipo característico, retraso mental, retraso en el crecimiento y en la maduración ósea^(6,7,8).

Tabla 1
Índice de Letarte.

Problemas de alimentación	1
Estreñimiento	1
Inactividad	1
Hernia umbilical	1
Macroglosia	1
Piel moteada	1
Piel seca	1,5
Fontanela posterior >5 mm2	1,5
Facies típica	3

El HC se debe, en la mayoría de casos, a una alteración en el desarrollo de la glándula (disgenesia) o a una alteración en la síntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénesis); ambas son formas de hipotiroidismo primario, responsable del 95% de los casos de hipotiroidismo congénito⁽⁹⁾. El hipotiroidismo secundario o central se produce por una deficiencia de TSH y suele asociarse a otros déficits hormonales hipofisarios en el contexto de un hipopituitarismo congénito.

El Programa de Cribado Neonatal de HC primario en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) se basa en la medición de TSH sobre la muestra de sangre seca, extraída a las 48 horas de vida del recién nacido y enviada al laboratorio de referencia del Programa de Cribado Neonatal. El punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en ≥ 7 mUI/ml. De forma complementaria, se realiza la medición de tiroxina total (T4t) cuando la TSH está elevada. Solo en algunas comunidades autónomas se analizan simultáneamente TSH y T4t, permitiendo detectar formas de hipotiroidismo central (secundario o terciario)^(9,10).

Los resultados positivos en el Centro de Cribado Neonatal (CCN) deben ser remitidos de forma urgente al Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento (CCDS) de HC para una confirmación diagnóstica y la instauración de tratamiento y seguimiento. En la Comunidad Autónoma de Madrid, el CCDS se ubica en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). El CCDS de HC del HGUGM lleva realizando esta función desde su implantación en 1982 y está avalado por la acreditación AENOR-ISO 9001.

A su llegada al CCDS se realiza una confirmación diagnóstica y se instaura el tratamiento y programación de su seguimiento acorde a una vía clínica actualizada (anamnesis, exploración física, TSH, T4 libre, Tiroglobulina en sangre venosa, Gammagrafía-Tc99, ecografía tiroidea, estudio autoinmunidad tiroidea). El hipotiroidismo se trata con L-tiroxina sódica sintética por vía oral, en dosis única diaria, en ayunas^(1,11).

El HC primario se clasifica, a su vez, en permanente, requiriendo tratamiento de por vida, o transitorio⁽⁴⁾. La confirmación inicial mediante prueba de imagen de agenesia tiroidea o tiroides ectópico permite asumir su permanencia de por vida. En los otros casos, el carácter permanente o transitorio es inicialmente indistinguible y precisa una reevaluación diagnóstica (no antes de los tres años de edad para asegurar un correcto desarrollo neurológico).

La pandemia por COVID-19 ha sido el foco de todos los esfuerzos a nivel sanitario y ha impactado en la práctica clínica habitual, provocando una modificación en los circuitos de manejo y atención de los pacientes con otras patologías, especialmente durante el período de estado de alarma.

El objetivo de este trabajo fue analizar el cumplimiento de la vía clínica establecida en

el CCDS para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes identificados de HC por el Programa de Cribado Neonatal en la CAM durante el estado de alarma de emergencia sanitaria por la COVID-19.

SUJETOS Y MÉTODOS

Población de estudio. Se realizó un estudio descriptivo observacional, de carácter retrospectivo, de todos los pacientes diagnosticados de HC mediante el Programa de Cribado Neonatal de la CAM en el CCDS, localizado en el HGUGM, durante el período de estado de alarma de España comprendido entre el 14 de marzo y el 21 de junio de 2020.

Variables. Se analizaron los datos clínicos-bioquímicos que presentaban en la primera consulta realizada en el CCDS tras recibir el resultado positivo del CCN: edad en la que el CCN comunicó el resultado al CCDS; edad cronológica de la primera consulta en el CCDS; presencia o ausencia de sospecha clínica previa de HC; valor de TSH (mUI/ml) en papel de filtro; edad de diagnóstico y edad de inicio de tratamiento. Además, se analizaron los resultados de las exploraciones complementarias realizadas para dicho efecto, detalladas a continuación. Finalmente, se analizaron los valores de TSH (mUI/ml) y T4 libre (ng/dL) a las dos y cuatro semanas del inicio del tratamiento. El análisis estadístico descriptivo se realizó con el programa Excel.

Programa de Cribado Neonatal de Hipotiroidismo Congénito de la CAM. La muestra de sangre capilar se obtiene por punción del talón del recién nacido y se deposita sobre un papel absorbente estándar. En esta muestra, la TSH es analizada por inmunofluorescencia (DELFLIA®). En el recién nacido a término, el punto de corte por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad está establecido en ≥ 7 mUI/ml. De forma complementaria,

se realiza la medición de tiroxina total (T4t) cuando la TSH está elevada. Ante un resultado entre 7-10 mUI/ml, el CCN repite la determinación de TSH en una segunda muestra. Ante un resultado > 10 mUI/ml, el CCN contacta de forma urgente con el CCDS, que se encarga de localizar al paciente para ser valorado el mismo día, confirmar el diagnóstico y estudiar su etiología sin demorar el comienzo del tratamiento.

Se realiza anamnesis personal y familiar, con especial atención a ingesta de fármacos, uso de compuestos yodados e historia familiar de patología tiroidea materna y síntomas de HC del recién nacido. A la exploración física, se buscan asimismo signos ya descritos (tabla 1). El resultado del cribado ha de confirmarse mediante extracción de muestra en sangre venosa del recién nacido: TSH (elevada en todos los hipotiroidismos primarios), Tiroglobulina (informa de la presencia de tejido tiroideo) y T4 libre. Se realiza el mismo día Gammagrafía tiroidea tc-99. La ecografía tiroidea se indica en aquellos pacientes en los

que no se haya visualizado el tiroides gamma-gráficamente y tengan cifras elevadas de tiroglobulina. La glándula puede estar bloqueada por la presencia de anticuerpos bloqueantes del tiroides (enfermedad tiroidea autoinmune materna) o en casos infrecuentes de defecto del atrapamiento del yodo en dishormonogénesis. Se realiza interconsulta al servicio de Cardiología si el paciente presenta soplo cardiaco. El mismo día de la consulta se inicia el tratamiento con L-tiroxina vía oral. A las dos y cuatro semanas del inicio del tratamiento se realiza de nuevo determinación de TSH y T4 libre para ajuste de dosis. Posteriormente, precisa de un seguimiento clínico y analítico frecuente: mensual durante los seis primeros meses de vida; bimensual desde los 6 a los 12 meses; trimestral desde el año hasta los 3 años.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, en el CCDS del HGUGM se diagnosticó a siete pacientes de Hipotiroidismo Congénito (tabla 2).

Tabla 2						
Casos	1	2	3	5	6	7
Género	Mujer	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer
Edad comunicación CNN-CCDS^(*)	9	23	24	9	22	7
Edad Primera Consulta en CCDS^(*)	9	23	24	9	22	7
TSH (μUI/ml). Muestra en papel de filtro (Valor en cada muestra realizada)	50	8,57 17,7	10,3 23,8	106	8 32,7	102
Sospecha Clínica previa	No	No	No	No	No	No
TSH (mUI/mL) sangre venosa	37,29	35,66	18,79	206	66,55	212,63
T4 libre (ng/dL) sangre venosa	1	0,8	1	0,5	0,6	0,6
Gammagrafía Tc99 realizada en la 1ª consulta	EUT	EUT	EUT	EUT	EUT	SL
Edad diagnóstico^(*)	9	23	24	9	22	7
Edad inicio tratamiento^(*)	9	23	24	9	22	7
Dosis Levotiroxina Sódica (mcg/kg/día)	11	7	8,3	11	9,3	12,9
TSH/T4 libre 2 semanas (mUI/mL)	0,21/1,7	2,23/1,7	3,26/1,3	0,94/1,9	0,66/1,5	1,49/1,9
TSH/T4 libre 4 semanas (ng/dL)	0,07/1,5	0,87/1,2	2,32/1,2	0,25/1,2	0,05/1,7	0,29/1,4
Soplo cardiaco - IC cardiología	No	Si (ERI)	No	No	No	Si (FOP)
(*) Edad: días de vida; EUT: eutópico; ERI (estenosis rama pulmonar izquierda); FOP (foramen oval permeable).						

La mediana de edad de la primera consulta, diagnóstico e inicio de tratamiento fue de 15,5 días de vida (rango 7,00-24,00). Todos los pacientes (7/7) presentaron normalización de la función tiroidea a las dos semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

En 1978, el Ministerio de Sanidad de España formaliza el *Programa de Detección Precoz Neonatal de Hipotiroidismo Congénito*⁽¹²⁾ (*Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto*). La sintomatología larvada y progresiva del HC explica que, previamente a la instauración del cribado neonatal, los pacientes se diagnosticaran a edades mucho más tardías, con las consecuencias nefastas que conllevaba, pues existe una relación inversa documentada entre la edad del diagnóstico y el coeficiente intelectual alcanzado^(13,14). La dificultad para el diagnóstico clínico de HC en las primeras semanas de vida (en ninguno de los pacientes de nuestra cohorte existía sospecha clínica), junto con la importancia del inicio precoz del tratamiento hormonal sustitutivo para evitar el daño cerebral, hace que el Programa de Cribado Neonatal y su buen funcionamiento sean fundamentales.

El Centro de Cribado Neonatal debe de disponer de manera urgente y preferente de un Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento que dé continuidad al circuito de un resultado positivo, confirme el diagnóstico e inicie el tratamiento⁽⁹⁾. EL CCDS debe dotarse de los medios y recursos humanos necesarios que permitan un diagnóstico y tratamiento urgentes, en menos de 24 horas desde que el recién nacido acude a consulta.

En 1982 la Unidad de Endocrinología Pediátrica del HGUGM se consolida como el CCDS de HC de la CAM, con conocimiento y aplicación de protocolos nacionales e

internacionales y experiencia en el manejo de estos pacientes.

Confirmar el diagnóstico de HC mediante la historia clínica, la exploración y datos analíticos (bioquímicos y de imagen) con rápida disponibilidad de resultados, informar y tranquilizar a la familia, explicar las ventajas de su detección precoz e iniciar el tratamiento urgente, constituyen los principales objetivos de los CCDS, así como la optimización del tratamiento en controles periódicos⁽¹⁾. Para ello, el CCSD de HC de la CAM dispone de una vía clínica actualizada cuyo cumplimiento se evalúa de forma periódica mediante la certificación de calidad AENOR-ISO 9001.

Durante el período de estado de alarma, la intercomunicación entre el CCN y el CCDS funcionó normalmente, con primera consulta, confirmación diagnóstica e inicio de tratamiento el mismo día en el que el CCN se puso en contacto con el CCDS. Se realizaron los controles clínicos y analíticos establecidos en la vía clínica con los equipos adecuados de protección individual, sin incidencias reseñables.

En condiciones normales, el CCDS dispone sin demora, en la primera consulta, la realización de la gammagrafía tiroidea (Tc-99) que, además de constituir un elemento diagnóstico, permite ofrecer más información a la familia y orientar la dosis terapéutica inicial de L.tiroxina. Durante este periodo excepcional se realizó la gammagrafía a todos los pacientes (7/7), con las medidas de protección individual, sin incidencias destacables.

La posibilidad de seguir el circuito habitual en tiempo y forma, permitió que el diagnóstico e inicio de tratamiento de los tres pacientes con TSH inicial de >10 mU/ L se realizara antes de los diez días de vida (mediana de

edad de nueve días de vida; rango 7,00-9,00). Los cuatro pacientes restantes, de los que se requirió segunda muestra en sangre de talón por primera determinación de TSH entre 7-10 mUI/ml, fueron diagnosticados y tratados antes de los veinticinco días de vida.

Distintos estudios han comparado el desarrollo intelectual de los niños con HC según la edad de inicio del tratamiento en programas de cribado ya establecidos. En una revisión de la literatura médica de once estudios, comparando el inicio de tratamiento antes o después de los treinta días de vida, los recién nacidos que recibieron el tratamiento antes de los treinta días obtuvieron un CI superior al resto en 15,7 puntos⁽⁴⁾. Otros factores como la dosis de inicio o la propia severidad del hipotiroidismo también han sido motivo de estudio, demostrando que juegan un rol importante en el neurodesarrollo. En nuestra cohorte, todos los casos diagnosticados (7/7) presentaron una normalización de TSH y T4 libre a las dos semanas del inicio de tratamiento, estando los valores en rango objetivo⁽¹¹⁾.

La necesidad de valoración por parte de Cardiología, en caso de detectar un soplo cardíaco en la exploración, deriva del mayor riesgo de malformaciones congénitas extratiroides, especialmente cardíacas, que presentan los niños con HC⁽¹⁵⁾. Los dos casos en los que se detectó soplo cardíaco fueron valorados por parte de Cardiología sin incidencias.

Concluimos entonces que todos los pacientes atendidos en el Centro Clínico de Diagnóstico y Seguimiento de Hipotiroidismo Congénito durante el período de estado de alarma fueron diagnosticados, tratados y reevaluados siguiendo la vía clínica habitual sin incidencias. La situación epidemiológica actual de la pandemia por la COVID-19 ha puesto de manifiesto el correcto funcionamiento del circuito de cribado incluso en circunstancias adversas. A ello ha contribuido la coordinación

y el trabajo multidisciplinar, esenciales siempre en los programas poblacionales de cribado.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez Sánchez, A, Huidobro Fernández B, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014; Volumen 5. Suplemento 2.
2. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al*. Maternal thyroid during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med. 1999; 341:549–555.
3. Léger J, Olivieri A, Donaldson M *et al*. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(2):363-84.
4. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:17.
5. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(2):175-187.
6. Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo Congénito. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica (4ª ed.). Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009. Cap.31:367-385.
7. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Endocrinología (2ª Ed.) A. Jara (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid. Capítulo 19. Págs. 185-199.
8. Rodríguez Sánchez A, Huidobro Fernández B, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Pediatr Integral. 2011; 15:643- 653.
9. Rodríguez Sánchez A; Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro J, Rodríguez

- Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *Anales de Pediatría*. Volume 90, Issue 4, Abril 2019; 250.e1-250.e8.
10. Sanz Fernández M, González Ruiz de León E, Rodríguez Sanchez A, Patología del tiroidea en el niño y adolescente. *Pediatr Integral*. 2015; XIX (7), 667-476.
11. Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. American Academy of Pediatrics. Rose SR. Section on Endocrinology and Committee on Genetics ATABRPHC Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6): 2290-2303.
12. Couce ML. Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2019 Volume 90, Issue 4: April 2019, p 205-206.
13. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000; 136:292-297.
14. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol*. 2007; 20 (5): 559-578.
15. Oliveiri A, Stazi Ma, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, De Angelis S, Grandolfo ME, Taruscio D, Cordeddu V *et al*. A population –based study on frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypotiroidismo (1991-1991). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87 (2); 557-562