



UNIVERSIDAD  
SAN SEBASTIAN



# Hipotiroidismo neonatal



Dra. Andrea Gómez Barrios  
Residente Pediatría USS 2° año  
Hospital de Puerto Montt

# Introducción



- ❧ Hipotiroidismo es la deficiencia en la secreción de hormonas tiroideas y/o de su acción a nivel celular.
- ❧ Es la endocrinopatía y causa de discapacidad cognitiva prevenible más frecuente en el RN.
- ❧ Mientras más temprano es el diagnóstico e inicio de tratamiento mejor es el pronóstico del desarrollo neurológico.
- ❧ Esto motivó al desarrollo de programas de tamizaje neonatal en todo el mundo.



1er país en realizar tamizaje, 1973. (T4 en RN)

Cuba, 1° en LA en iniciar tamizaje

Costa Rica, Chile y Uruguay. Cobertura cercana al 100%

# Introducción



- ✧ Antes del tamizaje la incidencia estimada era 1:7000 a 1:10000 en el mundo.
- ✧ En LA, la mayor incidencia se presenta en Paraguay (1:1667) y la menor en Brasil (1:3670)

# En Chile...



- ❧ Programa de tamizaje desde 1992, 100% cobertura al año 1998
- ❧ Determinación de TSH en una muestra de sangre total obtenida en una tarjeta de papel filtro.
- ❧ RNT → a partir de las 40 horas de vida.
- ❧ RNPT 35 y 36 sem → a los 7 días de vida.
- ❧ RNPT < 35 sem → a los 7 y 15 días de vida.
- ❧ Laboratorios de referencia: Hospital San Juan de Dios, INTA, Hospital Guillermo Grant Benavente

# En Chile...



- ❧ En Chile la incidencia se estima en 1:3163.
- ❧ Entre marzo de 1992 a diciembre de 2008, el diagnóstico fue confirmado a una edad promedio de  $12,5 \pm 6,9$  días.
- ❧ Con valor promedio de TSH de tamizaje de  $218,7 \pm 31,8$  mU/ml.
- ❧ Falsos positivos de 1%, principalmente por toma precoz de la muestra.

# En Chile...



- ❧ Se utiliza punto de corte de 20 mUI/ml, con método radioinmunométrico (IRMA).
- ❧ Valores mayores o igual a 20 uU/ml obligan a confirmar el diagnóstico con muestra de sangre venosa.
- ❧ Mejor método (automatizado) es de inmunofluorescencia en tiempo retardado (DELFLIA) que utiliza punto de corte de TSH de 15 uUI/ml.

# Tamizaje



- ❧ No detecta variantes de hipotiroidismo congénitos con concentraciones bajas de TSH como:
  - ❧ Hipotiroidismo central
  - ❧ Déficit de TBG
  - ❧ Hipotiroxinemia e hipotiroidismo del RNPT
  - ❧ Hipotiroidismo congénito atípico

Debe sospecharse de hipotiroidismo en todo niño con síntomas y/o signos característicos de la enfermedad, aún haya presentado un tamizaje neonatal negativo

# Tamizaje



❧ Falsos negativos: 5 a 10%

❧ **Factores biológicos:** hipotiroidismo central, uso de productos yodados en la madre y/o hijo, deficiencia de TBG, RNPT < 35 sem, uso de dopamina o dexametasona, transfusión de sangre previa.

❧ **Errores de tamizaje:** falla en la recolección de la muestra, muestras insatisfactorias, error en la interpretación de resultados, fallas en el rellamado

# Tamizaje



## ❧ Falsos positivos:

❧ Tamizaje realizado antes de las 48 horas de vida.

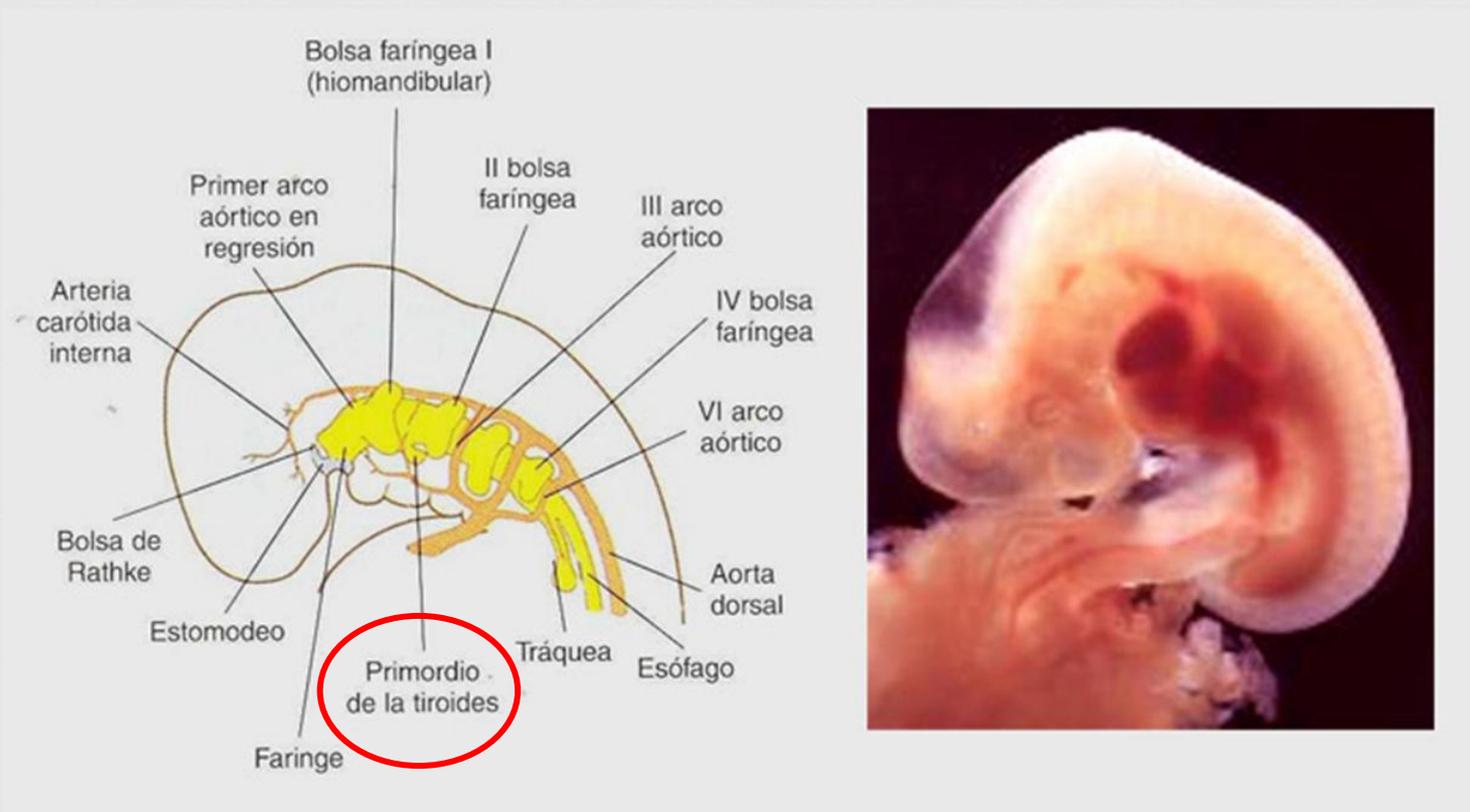
❧ Punto de corte de tamizaje para el diagnóstico es menor.

# Tamizaje



- Se ha determinado que los programas de tamizaje representan un ahorro económico neto para la sociedad.
- El programa previene en forma sustancial la discapacidad intelectual secundaria a hipotiroidismo congénito por lo justifica su búsqueda masiva.

# Embriología de la glándula tiroides



# Embriología de la glándula tiroides

---

- ☞ Hacia la 7<sup>a</sup> semana ha invadido el mesénquima circundante y formado un brote que proliferó y migró desde el piso faríngeo hacia la porción media anterior del cuello.
- ☞ En la 8<sup>a</sup> semana ya se identifica un istmo y dos lóbulos laterales.

# Embriología de la glándula tiroides

---

- ❧ Un error en este período produce alteraciones anatómicas del tiroides.
- ❧ Disembriogénesis o disgenesia tiroidea
  - ❧ Aplasia
  - ❧ Hipoplasia
  - ❧ Ectopia
- ❧ Hasta en un 2% de estos pacientes se ha identificado mutaciones para factores de transcripción.

**Tabla 1. Mutaciones de factores de transcripción y genes que producen disembrionogénesis y dishormonogénesis y sus características clínicas asociadas**

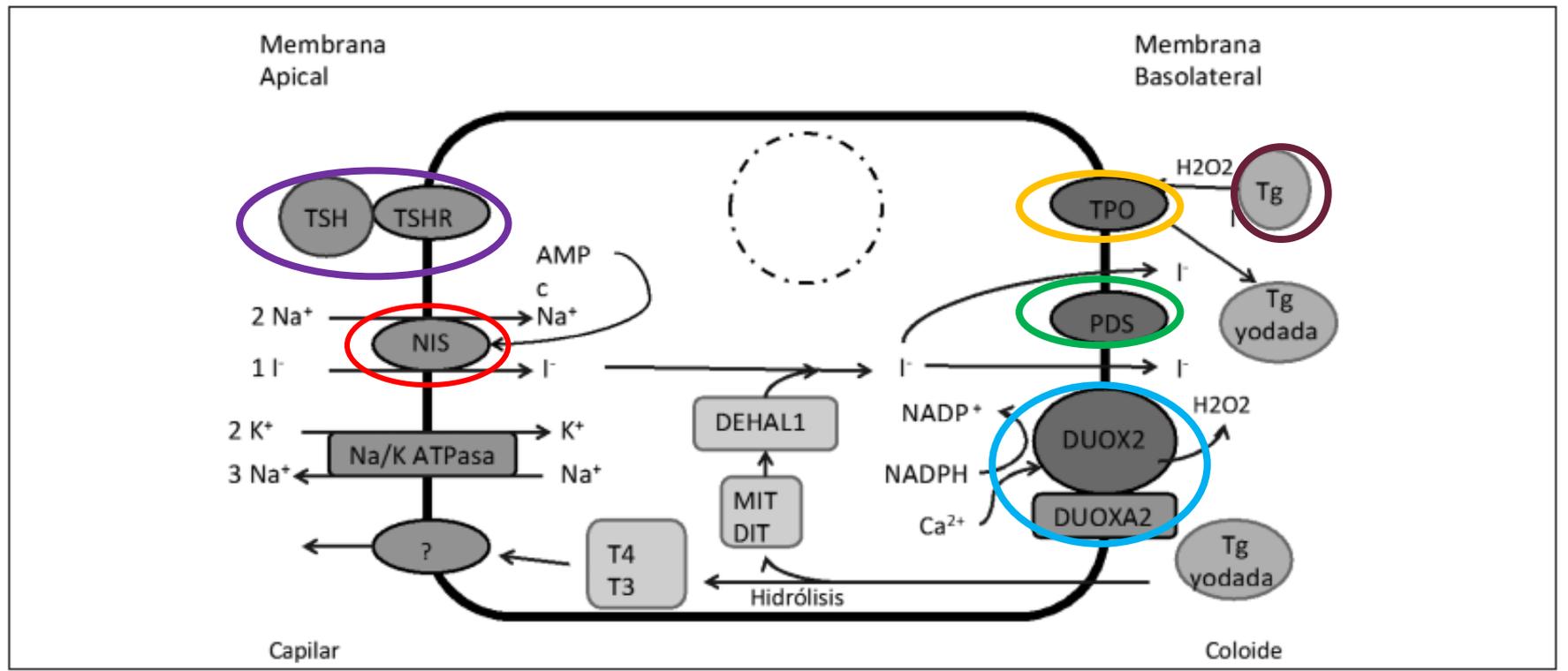
| <b>Gen</b>           | <b>OMIM</b> | <b>Características asociadas</b>   |
|----------------------|-------------|--|
| Disembrionogénesis   |             |  |
| <i>FOXE1</i>         | 602617      | Agenesia tiroidea, atresia de coanas, paladar hendido, cabello en puntas     |
| <i>NKX2.1</i>        | 600635      | Agenesia o hipoplasia tiroidea, distress respiratorio, ataxia, corea benigno |
| <i>NKX2.5</i>        | 600584      | Malformaciones cardíacas   |
| <i>PAX-8</i>         | 167415      | Aplasia, hipoplasia o ectopia tiroidea, malformaciones renales y ureterales  |
| Dishormonogénesis    |             |  |
| <i>SLC5A5 (NIS)</i>  | 601843      | Disminución de la captación de Tc99 o radioyodo                              |
| <i>SLC26A4 (PDS)</i> | 274600      | Bocio, hipoacusia sensorineural  |
| <i>TG</i>            | 188450      | Bocio, TG sérica ausente o muy disminuida                                    |
| <i>TPO</i>           | 606765      |  |
| <i>DUOX2</i>         | 606759      | HC permanente o transitorio  |
| <i>DUOXA2</i>        | 612772      | HC moderado  |
| <i>DEHAL1</i>        | 612025      | Bocio, hipotiroidismo después del período neonatal (tamizaje negativo)       |

NIS: Sodium iodide symporter, PDS: Pendred syndrome, TG: Tiroglobulina, TPO: thyroid peroxidase, DUOX2: Dual oxidase 2, DUOXA2: DUOX maturation factor 2, DEHAL 1: Deyodinasas.

# Embriología de la glándula tiroides

---

- ✧ A las 10 a 12 semanas se inicia el período de diferenciación funcional de las células foliculares y comienza la expresión de proteínas necesarias para la síntesis de hormonas.
- ✧ Dishormonogénesis: alteración en la síntesis de hormonas tiroideas con una glándula de ubicación normal.



NIS: transportador Na-I

Pendrina (PDS): transporte el I hacia lumen folicular

Peroxidasa tiroidea (TPO): oxida al I

Tiroglobulina (Tg): molécula precursora de hormonas tiroideas

DUOXs: productoras de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

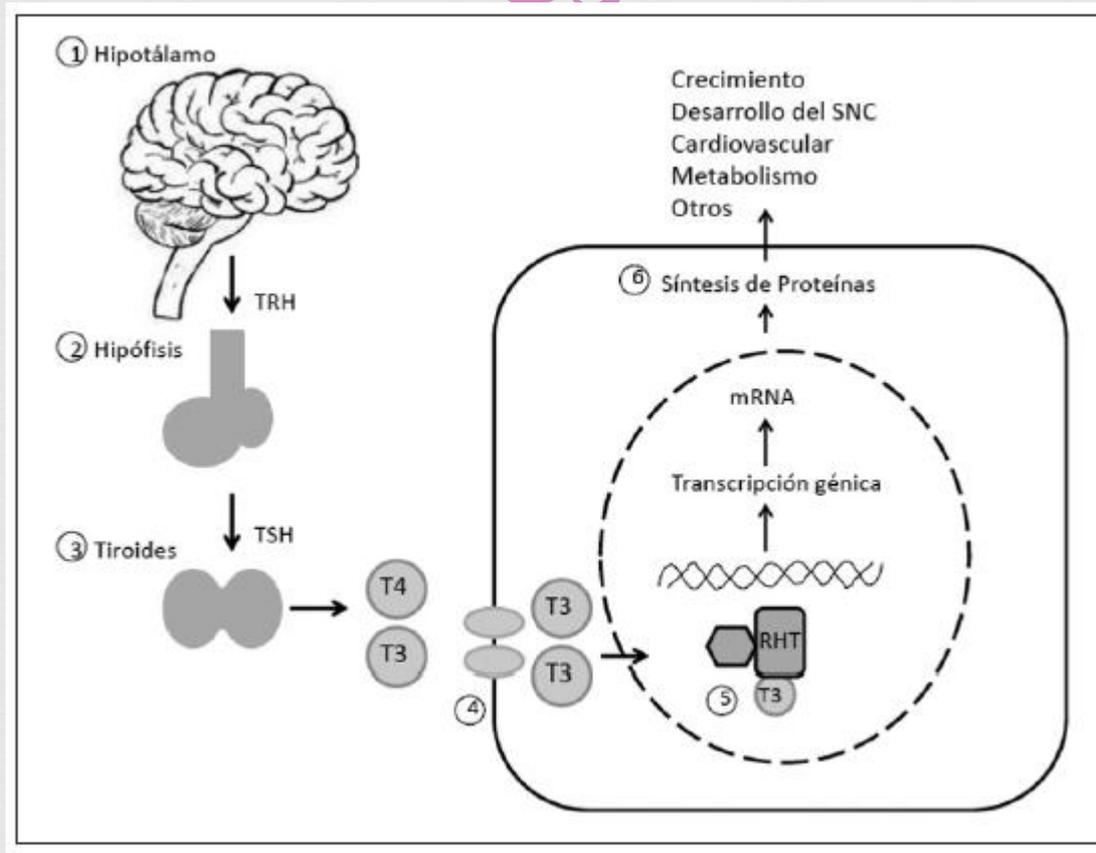
TSHR: receptor de TSH

# Fisiología



- ❧ La producción y secreción de hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.
- ❧ Es funcional al final del 1er trimestre del embarazo.
- ❧ Durante el 1er trimestre el desarrollo neurológico del feto dependerá de adecuadas concentraciones de T3 y T4 maternas.
- ❧ Niños con ausencia de tiroides presentan niveles de T4 al nacimiento entre 20 a 50% de la concentraciones de un RN normal.

# Eje hipotálamo-Hipófisis-Tiroides



# Función tiroidea fetal



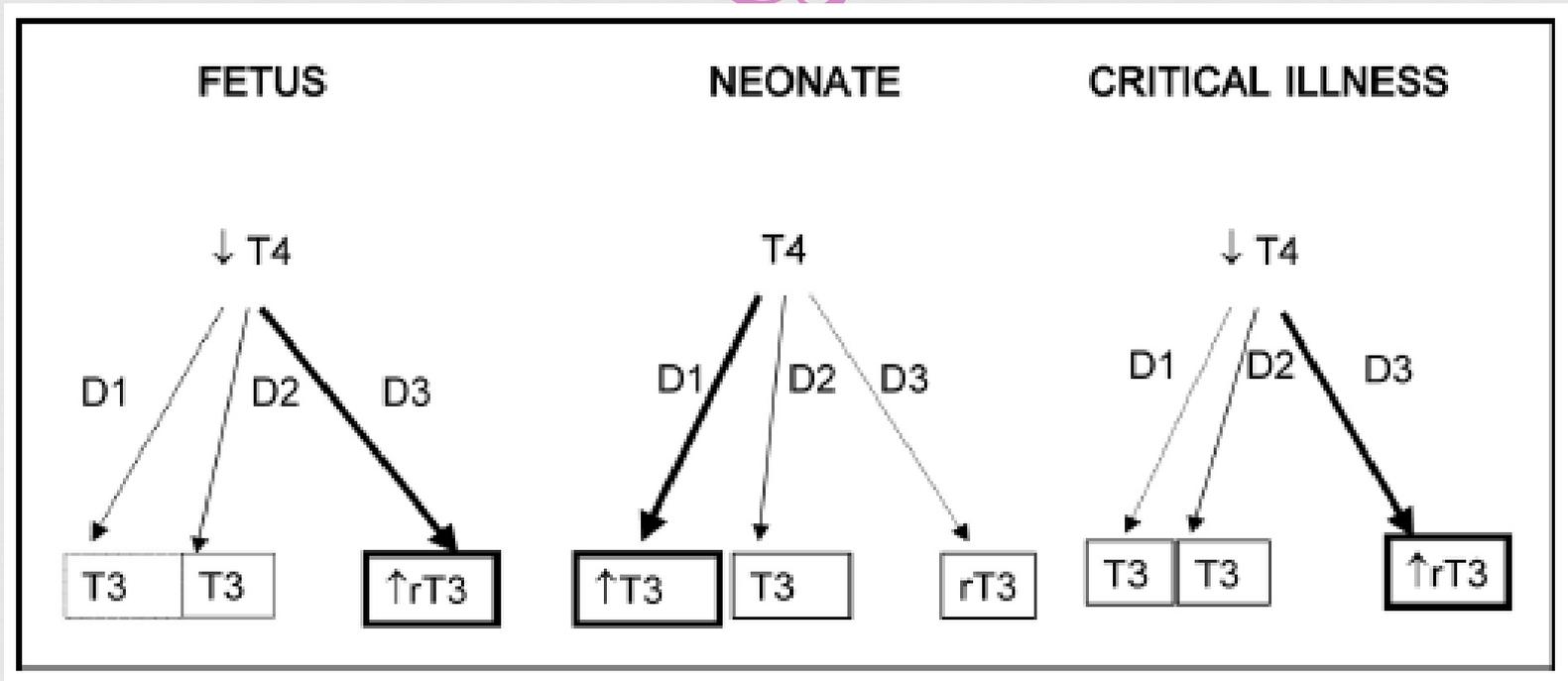
- Las hormonas tiroideas son esenciales para la maduración de muchos tejidos incluidos el cerebro, esqueleto, pulmones, corazón e intestino.
- Además para la termogénesis no muscular (nonshivering thermogenesis) en el periodo neonatal.

# Función tiroidea fetal



- ❧ La maduración del tejido dependiente de hormonas tiroideas se produce en una secuencia temporal altamente regulada.
- ❧ Donde la ontogenia del eje hipotalámico-tiroides está estrechamente vinculada a la expresión específica de tejido del receptor de la hormona tiroidea y la maduración local del sistema de yodinasa que genera T3 a partir de T4.

# Función tiroidea fetal



# Función tiroidea fetal



- ❧ A pesar de la baja concentración de T3 circulante, la cantidad de T3 en el cerebro fetal es 60% a 80% de los valores del adulto a las 20 a 26 semanas de gestación.
- ❧ Esto refleja la importancia de la generación local de T3 desde T4 (influido por D2).
- ❧ Se sugiere que mantener concentraciones de T3 bajas sería para evitar la termogénesis en los tejidos y potenciar el anabolismo para un crecimiento rápido del feto y al mismo tiempo permitir una maduración altamente regulada de los tejidos ordenadas en secuencia temporal.

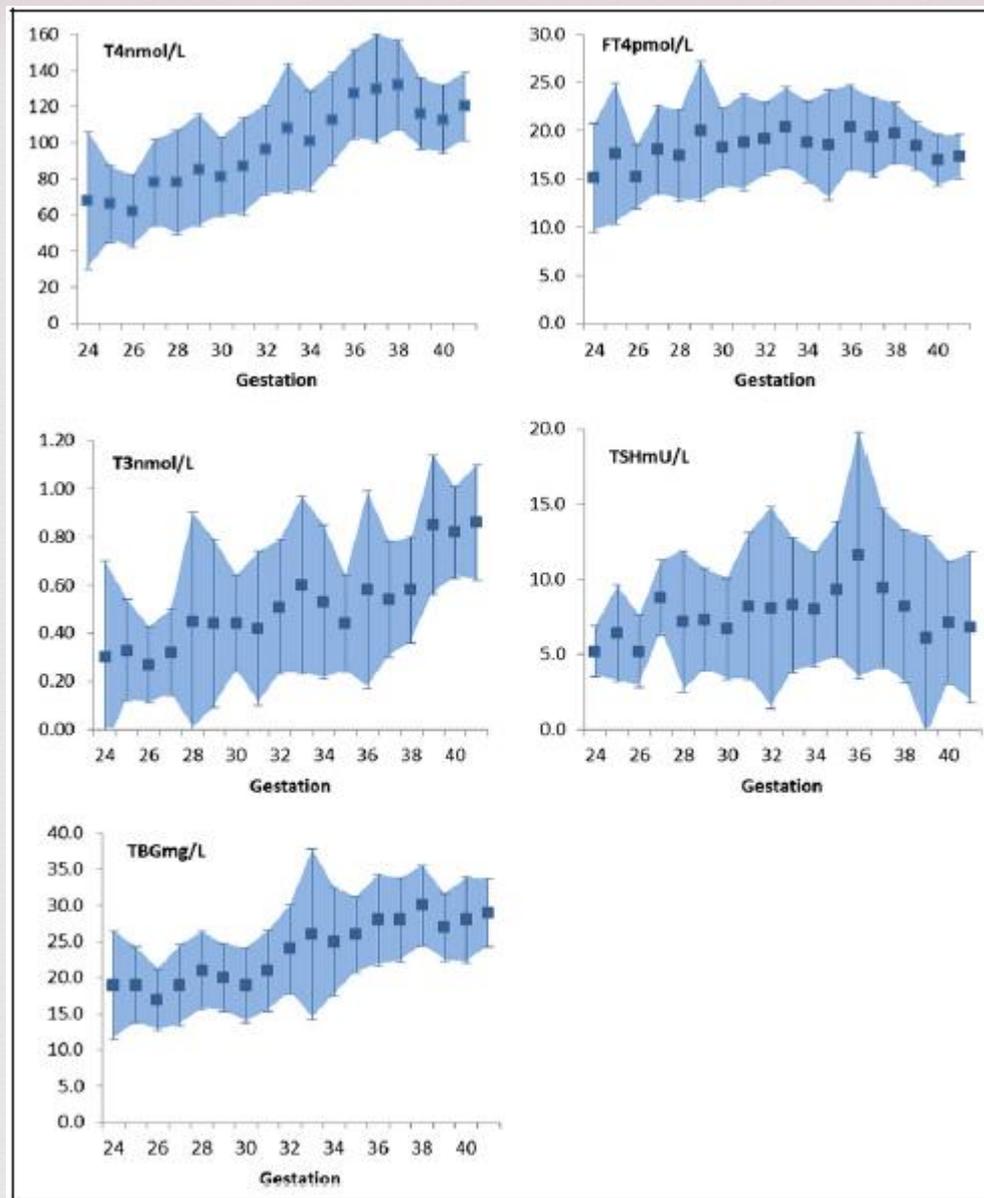


Figure 1. Cord levels of thyroid hormones, TSH, and TBG from 11 to 42 weeks' gestation (mean and SD).

# Función tiroidea postnatal normal

---

## Recién nacido de término

### ❧ TSH

- ❧ Un aumento a los 30 minutos de vida, con un peak que puede llegar a los 60 a 70 uU/L.
- ❧ Se cree en respuesta al cambio de temperatura.
- ❧ Causa un aumento T3 y T4.

# Función tiroidea postnatal normal

---

## ❧ T4

- ❧ Niveles séricos aumentan a una concentración más alta que en ningún otro momento de la vida.
- ❧ Llegando al máximo a los 7 días de vida
- ❧ Luego disminuyen.

## ❧ T3

- ❧ Se eleva notablemente a los 7 días de vida y continúa alta hasta los 28 días.
- ❧ Su aumento se debe a la activación de deionidasa D1 asociado a la pérdida de la D3 placentaria

# Función tiroidea postnatal normal

---

- ✧ Valores en suero de TSH  $> 20$  uU/ml después de 24 horas o  $> 10$  uU/ml después de la primera semana de vida generalmente son consistentes con hipotiroidismo primario permanente
- ✧ T4 y T4L usualmente están disminuidas, pero pueden estar inicialmente normales en casos leves

# Función tiroidea postnatal normal

---



- ❧ TSH sérica  $> 40$  uU/ml sugieren la posibilidad de un hipotiroidismo congénito permanente.
- ❧ Generalmente los RN con hipotiroidismo transitorio tienen TSH en el rango de 20 a 40 uU/ml.
- ❧ T4  $< 6,5$  ug/dl, aunque normales en el adulto, es menor que el p3 en la primera semana postnatal, por lo cual es importante usar valores de acuerdo a la edad gestacional y postnatal.

# Función tiroidea postnatal normal

---

## Recién nacido de pretérmino

∞ La función tiroidea en RNPT refleja la relativa inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

∞ TSH:

∞ Postparto al igual que en los RNT hay una elevación , pero de magnitud menor.

# Función tiroidea postnatal normal

---

## ☞ T4

- ☞ En RNPT < 31 semanas, puede no aumentar en la primera o segunda semana postnatal e incluso puede caer.
- ☞ En prematuros extremos puede hacerse indetectable.
- ☞ T4L es menos afectada por disminución de TBG, debido a inmadurez hepática.
- ☞ Tiroglobulina está aumentada por una menor capacidad de degradación de esta glicoproteína más que un aumento de su secreción

# Función tiroidea postnatal normal

---

- ❧ Las causas de disminución de T4 en RNPT son complejas (hipotiroxinemia transitoria)
  - ❧ Tienen menor almacenamiento de yodo
  - ❧ Frecuentemente están más enfermos que sus contemporáneos de término.
  - ❧ Son menos capaces de regular el balance de yodo.
  - ❧ Son tratados con fármacos que afectan la función tiroidea

# Función tiroidea postnatal normal

---

## ☞ TSH

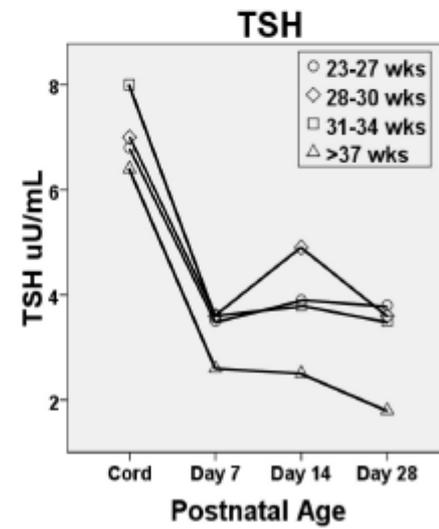
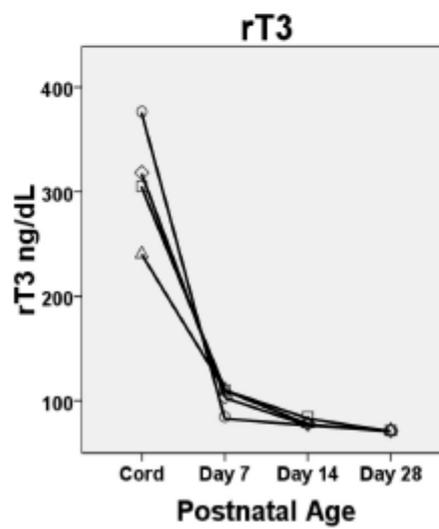
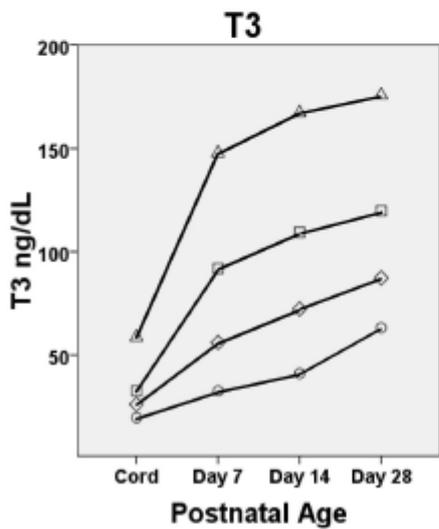
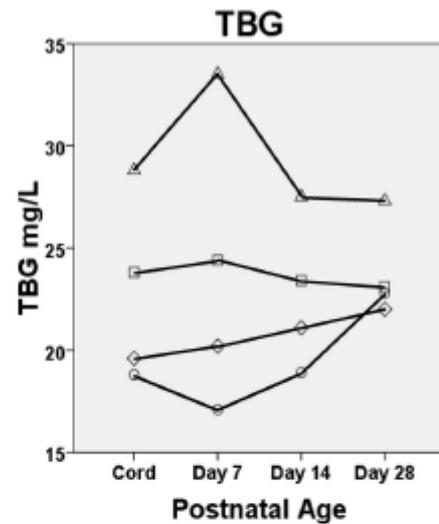
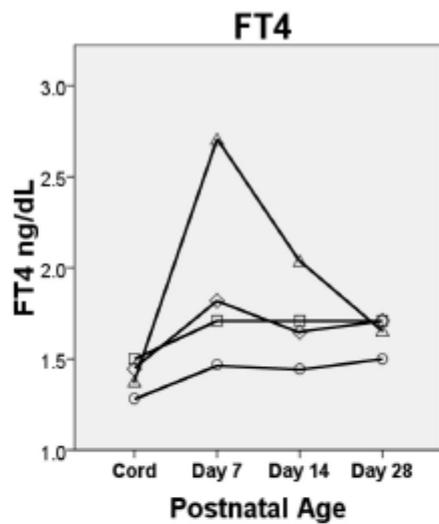
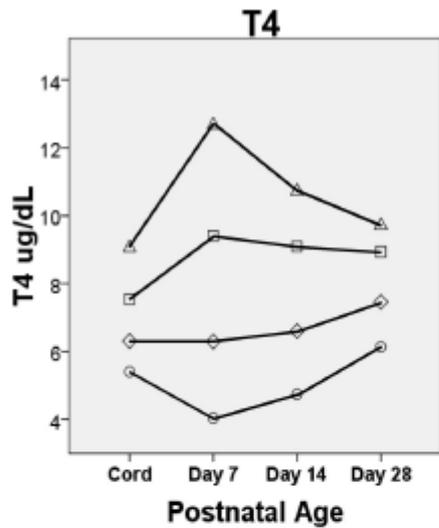
- ☞ A pesar del T4 disminuida en algunos RNPT, la concentración de TSH no está aumentada significativamente en la mayoría.
- ☞ En otros RN una TSH elevada puede reflejar recuperación de una enfermedad aguda y ser difícil de diferenciar de hipotiroidismo.

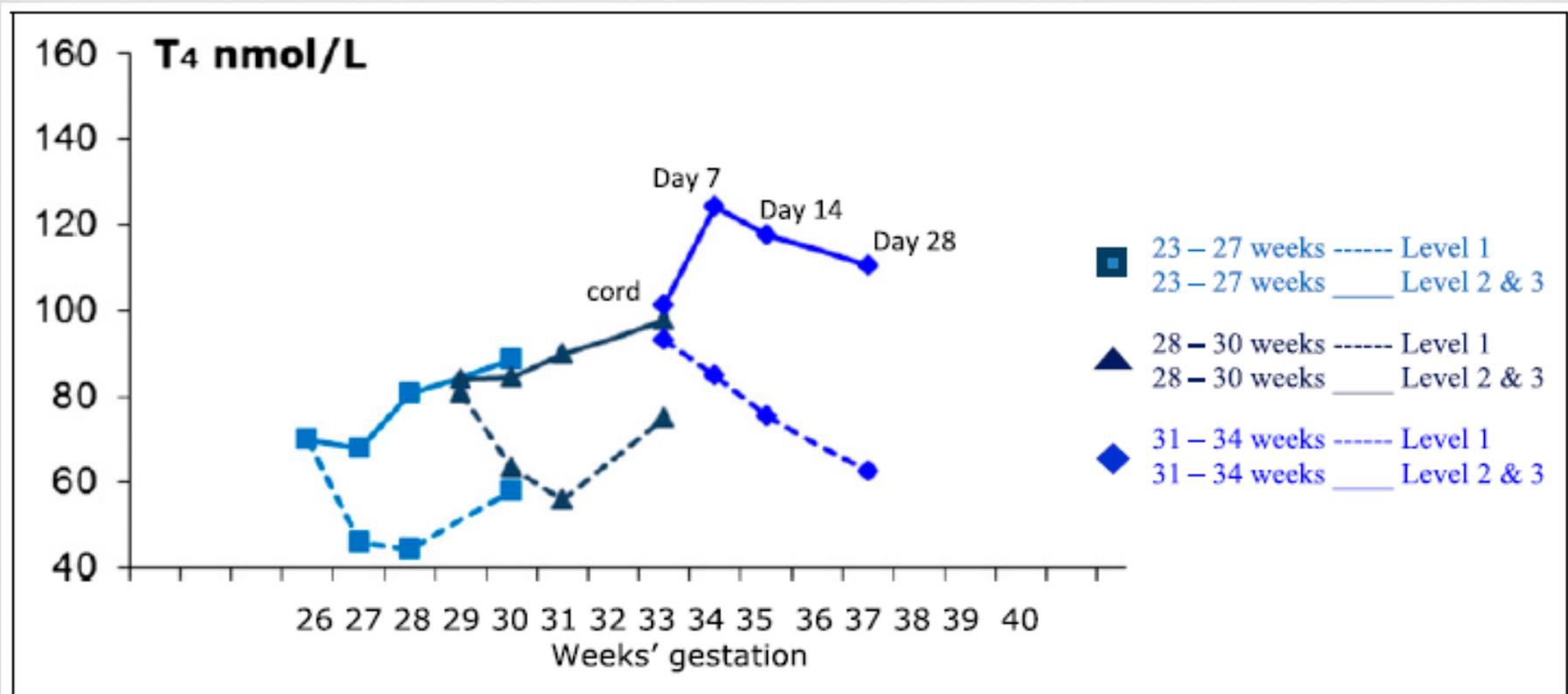
# Función tiroidea postnatal normal

---

## PEG

- ❧ Tienen TSH significativamente alta y T4 baja respecto a los RN de peso normal.
- ❧ Puede estar relacionado con la severidad de la malnutrición también como a la hipoxemia y acidemia fetal.
- ❧ También tienen un rol la alteración de la perfusión placentaria y el “hambre crónica”.





**Table 2. Factors That Potentially Affect Neonatal Thyroid Hormone, TSH, and TBG Levels**

| Factor               | Details   | Impact on Iodothyronines, TSH, and TBG     |
|----------------------|---|--|
| Nonthyroidal illness | Respiratory distress syndrome   | T4, T3, FT3 Index reduced<br>TSH increased |
|                      | Oxygen dependence at postnatal day 28 (used as a marker of evolving chronic lung disease) | T3, T4, and T4S reduced                    |
|                      | Illness severity  | T4 and T3 reduced                          |
|                      | Sepsis/infection  | T4, T3, and TBG reduced                    |
|                      | Persistent ductus arteriosus  | T4 and T3 reduced                          |
|                      | Necrotizing enterocolitis   | T4 reduced                                 |
| Neonatal drugs       | Changes in cranial ultrasound   | T3 reduced and FT4 increased               |
|                      | Aminophylline, acute administration   | T4 and T3 increased                        |
|                      | Caffeine  | rT3 reduced and TSH variable               |
|                      | Dexamethasone   | FT4 and T3 reduced                         |
| Iodine deficiency    | Dopamine  | TSH, T4, T3, and TBG reduced               |
|                      | Diamorphine   | TSH, T4, T3, FT4, and TBG reduced          |
| Iodine excess        | Insufficient nutritional intake   | T4 and T3 reduced and TSH increased        |
|                      | Exposure via iodine containing skin disinfectants, contrast media, certain drugs, etc     | T4 reduced and TSH increased               |

Table. **Normal Free Thyroxine Values in Neonates**

|   | Gestational Age (wks)    |                          |                           |                           |                           |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   | 25 to 27                 | 28 to 30                 | 31 to 33                  | 34 to 36                  | 37 to 40                  |
| Number of infants                               | 12                       | 33                       | 65                        | 64                        | 45                        |
| Mean weight (g)                                 | 772±233                  | 1,260±238                | 1,786±255                 | 2,125±376                 | >2,500                    |
| Mean free thyroxine values (ng/dL) [pmol/L]     | 1.4 (18.0)               | 2.0 (25.7)               | 2.4 (30.9)                | 2.8 (36.0)                | 3.8 (48.9)                |
| Range of free thyroxine values (ng/dL) [pmol/L] | 0.6 to 2.2 (7.7 to 28.3) | 0.6 to 3.4 (7.7 to 43.8) | 1.0 to 3.8 (12.9 to 48.9) | 1.2 to 4.4 (15.4 to 56.6) | 2.0 to 5.3 (25.7 to 68.2) |

Reprinted from Adams LM, et al. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr.* 1995;126:122–127, Copyright 1995, with permission from Elsevier.

# Etiología



- ❧ La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito es la disembrionogénesis tiroidea (85%).
- ❧ La ectopia es la causa más frecuente de disembrionogénesis (2/3 de los casos)
- ❧ Disorhomonogénesis representa el 15% de los casos.
- ❧ Se heredan en forma autosómica recesiva.
- ❧ En el hipotiroidismo transitorio se debe descartar la presencia de anticuerpos maternos, el déficit o exceso de yodo y el uso de drogas antitiroideas maternas.

**Tabla 2. Etiología de hipotiroidismo congénito**

| Alteración                                 |  | Frecuencia                |                      |
|--|--|---------------------------|----------------------|
| 1. Primario                                | Dis- embriogénesis (1:4 000)                             | Aplasia                   |                      |
|  |  | Hipoplasia                |                      |
|  |  | Ectopia                   |                      |
|  |  | Hemiagenesia              |                      |
|  |  | Defecto de <i>NIS</i>     |                      |
|  | Dis- hormonogénesis (1:40 000)                           | Defectos de <i>TPO</i>    | 1:66 000 a 1:177 000 |
|  |  | Defectos de <i>Tg</i>     | 1:67 000 - 1: 71 000 |
|  |  | Defectos de <i>DUOX2</i>  | 1:44 000             |
|  |  | Defecto de Pendrina       | 1:50 000             |
|  |  | Defectos de Deyodinasas   | Raro                 |
| Resistencia de unión o señalización de TSH | Receptor de TSH  | 1:100 000                 |                      |
|  | Defecto de Proteína G                                    |                           |                      |
| 2. Central (1:20 000)                      | Déficit de TRH   |                           |                      |
|  | Déficit de TSH   | Raro                      |                      |
| 3. Periférico                              | Defecto del transportador de hormonas tiroideas          | Mutaciones de <i>MCT8</i> |                      |
|  | Resistencia a hormonas tiroideas                         | Mutación de <i>TRHβ</i>   | 1:100 000            |
| 4. Transitorio (1:10 000)                  | Déficit o exceso de yodo                                 | Materna o neonatal        |                      |
|  | Uso de drogas anti tiroideas maternas                    |                           |                      |
|  | Paso transplacentario de TRAb maternos                   |                           |                      |
|  | Mutaciones heterocigotas de <i>DUOX2</i> o <i>DUOX42</i> |                           |                      |
|  | Hemangiomas hepáticos congénitos                         |                           |                      |

Abreviaciones: *NIS*: cotransportador de sodio-yodo, *TPO* thyroid peroxidase oxidase, *Tg*: Tiroglobulina, *RTSH*: Receptor de TSH, *MCT8*, *TRH β*: Subunidad β del Receptor de TSH, *TRAb*: thyroid receptor antibodies (Anticuerpos anti receptor de TSH), Dual oxidase 2 (*DUOX2*) and *DUOX* maturation factor 2 (*DUOX42*). La prevalencia de cada una de las etiologías dependerá del área geográfica estudiada.

# Manifestaciones clínicas



- ❧ Las características clásicas casi no se observan hoy en día en los países con tamizaje neonatal.
- ❧ Un 25% de los niños con hipotiroidismo congénito nacen en países con tamizaje.
- ❧ La clínica es poco sensible para el diagnóstico precoz.
- ❧ Dinamarca: 10% fueron diagnosticados en el 1er mes de vida, 35% en los primeros 3 meses y 70% durante el primer año, el resto en el 3er y 4º año.

# Manifestaciones clínicas



- ☞ Turquía: análisis de 1000 casos, edad media de diagnóstico fue de 49 meses, 3,1% de los casos fueron diagnosticados en el 1er mes, 55,5% después de los 2 años.
- ☞ Síntomas sutiles al nacimiento por paso de hormonas tiroideas maternas durante el desarrollo neurológico fetal lo que protege de manifestaciones iniciales.

# Manifestaciones clínicas



- ❧ Hasta 20% historia de embarazo prolongado.
- ❧ Peso y longitud habitualmente normales al nacimiento.
- ❧ Puede existir circunferencia craneana mayor.
- ❧ Durante los 3 primeros meses puede aparecer letargia, hipotonía, aumento del tamaño de la lengua, llanto ronco, hernia umbilical, piel seca y moteada, constipación e ictericia prolongada.

# Manifestaciones clínicas



- ❧ Dishormonogénesis puede haber bocio
- ❧ La prevalencia de malformaciones congénitas asociadas es mayor que en la población general.
- ❧ Varía de un 7% a 23%.
- ❧ Más frecuentes las cardiopatías congénitas.

**Tabla 3. Características clínicas de hipotiroidismo congénito**

| <b>Edad</b>                 | <b>Síntoma</b>  | <b>Signo</b>  |
|-----------------------------|---|---|
| 1. Recién nacido            | Embarazo prolongado   | Macrosomía<br>Hipotermia transitoria<br>Fontanela posterior amplia (> 5 mm)<br>Bocio  |
| 2. Manifestaciones precoces | Hipoactividad, somnolencia<br>Dificultad alimentación<br>Alteraciones respiratorias | Mal incremento ponderal<br>Distensión abdominal, constipación<br>Ictericia prolongada > 3 días  |
| 3. Manifestaciones tardías  |   | Mal incremento ponderal<br>Piel y fanéreos secos<br>Hernia umbilical<br>Macroglosia<br>Mixedema<br>Llanto ronco<br>RDSM<br>Talla baja |

RDSM: Retraso del desarrollo psicomotor.

# Evaluación diagnóstica



- ❧ 3 estrategias de tamizaje:
  - ❧ T4 inicial → si resultado bajo, se realiza TSH
  - ❧ TSH inicial
  - ❧ TSH y T4 inicial combinados
- ❧ Cada programa establece sus propios puntos de corte.
- ❧ Si T4 es  $< p10$  y/o TSH  $> 15$  uU/mL en sangre total se solicita confirmación.

# Evaluación diagnóstica



- ❧ Prueba tamizaje alterada, los RN deben ser contactados en forma inmediata para ser evaluados y confirmar el resultado midiendo TSH y T4 total en sangre venosa.
- ❧ Idealmente se debe medir niveles de T4L antes de T4 total.

# Evaluación diagnóstica



- ∞ La determinación de T4 total obliga a medir además TBG para descartar un déficit de ésta cuando TSH es normal con T4 total baja.
- ∞ Cuando TSH es  $> 10$  uU/ml y T4 es  $< 10$  ug/dl se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

# Imágenes



## Ecografía tiroidea

✧ Permitirá definir el subgrupo (disembrionogénesis o dishormonogénesis).

# Imágenes



## Cintigrama tiroideo con tecnecio 99

- ❧ Para definir la localización exacta de una glándula ectópica.
- ❧ Puede realizarse al momento del diagnóstico o en etapas iniciales del tratamiento
- ❧ Si TSH < 30 mU/L se puede realizar una ecografía tiroidea.
- ❧ Si no hay disponibilidad puede diferirse hasta los 3 años en que se puede suspender el tratamiento y se reevalúa.

# Imágenes



- ❧ Ausencia de captación con una glándula pequeña de localización normal puede ser explicada por:
  - ❧ Mutaciones del receptor de TSH.
  - ❧ Defectos del atrapamiento del yodo.
  - ❧ Presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TRAB) maternos.

# Imágenes



## Tiroglobulina

- ❧ La tiroglobulina es marcador específico del tejido tiroideo y permite diferenciar los casos con cintigrama no captante.
- ❧ TG ausente → confirma aplasia tiroidea

# Imágenes



- ❧ TG elevada → presencia de algún defecto en los receptores de membrana (mutación de NIS o receptor de TSH u ocupación de éste por TRAB maternos inactivantes)
- ❧ En dishormonogénesis con concentraciones bajas de TG orienta a mutaciones de esta proteína.

# Exámenes complementarios



## Yoduria

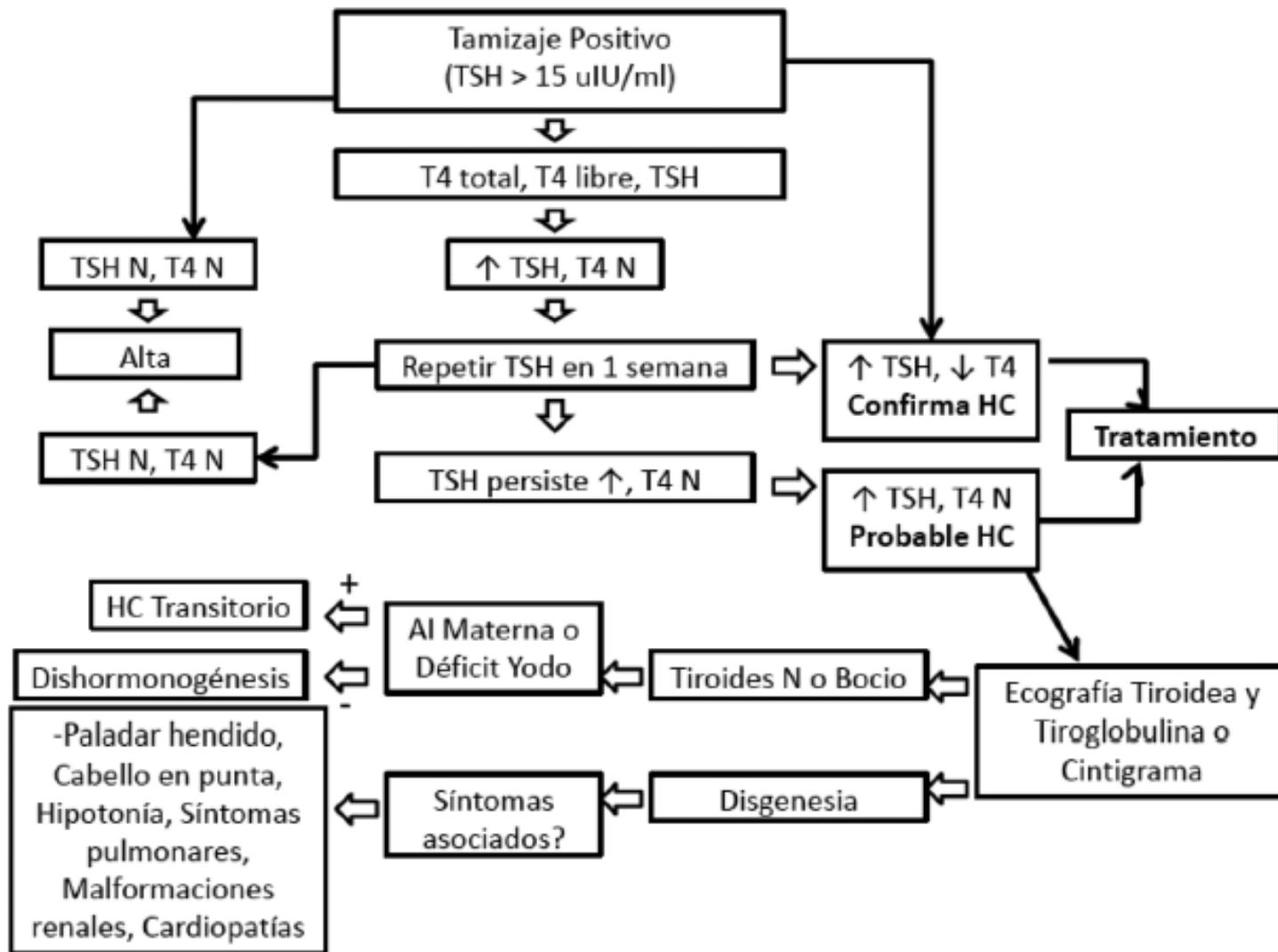
- ❧ Para descartar déficit o exceso de yodo.
- ❧ RN: 50 a 100 ug/24 h.
- ❧ Disminuida: áreas endémicas de déficit de yodo
- ❧ Aumentada: ingestión excesiva de la madre o uso de antisépticos yodados en la madre o RN periparto

# Exámenes complementarios



## Anticuerpos maternos

- ✧ En niños con hipotiroidismo bioquímico y tiroides normotópica descartar el paso de anticuerpos maternos .
- ✧ Pueden ser antitiroglobulina y antiperoxidasa o anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH.
- ✧ Representa el 2% de los hipotiroidismos congénitos.
- ✧ Se produce sólo si la madre presenta una enfermedad tiroidea autoinmune.



# Tratamiento



- ✧ El tratamiento con hormonas tiroideas debe iniciarse una vez obtenida la muestra de confirmación, sin esperar el resultado ni el de los exámenes complementarios.
- ✧ Objetivo: normalizar los niveles de T4 en 2 semanas y TSH en un mes.

# Tratamiento



- ❧ Levotiroxina es de elección.
- ❧ Comprimido triturado y disuelto en leche materna, fórmula o agua.
- ❧ Dosis: 10 a 15 ug/kg/día.
- ❧ Evidencia insuficiente para sugerir que el inicio de tratamiento con dosis más alta sea más beneficioso que dosis más bajas.
- ❧ Probablemente sea adecuado iniciar con dosis más elevadas (50 ug/día) para normalizar rápidamente los niveles de T4.

# Bibliografía



- ❧ Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491.
- ❧ Neonatal Thyroid Function. NeoReviews 2010;11;e640-e646.
- ❧ Factors Affecting Neonatal Thyroid Function in Preterm Infants. Neoreviews 2013;14;e168.
- ❧ Hypothyroxinemia and Prematurity. NeoReviews 2008;9;e66-e71
- ❧ Normas para el óptimo desarrollo de programas de búsqueda masiva de Fenilquetonuria, hipotiroidismo congénito y otros errores del metabolismo. Minsal 2007