



**INFORME JUSTIFICATIVO DE LA SUPRESIÓN DE LA SOLICITUD DE SEGUNDA MUESTRA EN EL SUPUESTO DE PADRES CON ENFERMEDAD DEL TIROIDES DENTRO DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS EN CASTILLA Y LEÓN.**

Equipo redactor:

PEDRO ANGEL REDONDO CARDEÑA	DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA (Coordinador)
CARLOS ALCALDE MARTÍN	HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA
LYDIA BLANCO PERIS	CENTRO DE HEMOERAPIA y HEMODONACIÓN DE CASTILLA Y LEÓN
CONCEPCIÓN CEBALLOS ALONSO	DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA
GREGORIO de la MATA FRANCO	COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE BURGOS
ANA MUÑOZ BOYERO	CENTRO DE HEMOERAPIA y HEMODONACIÓN DE CASTILLA Y LEÓN
SANTIAGO LAPEÑA LOPEZ DE ARMENTIA	COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN
ASUNCIÓN PINO VÁZQUEZ	HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO DE VALLADOLID
PABLO PRIETO MATOS	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
ROSA de los RIOS MARTÍN	DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA
Mª LUISA SERRANO MADRID	COMPLEJO ASISTENCIAL DE SORIA

Valladolid, 8 de marzo de 2017



## 1. INTRODUCCIÓN.

Los Programas de Cribado Neonatal están dirigidos a la identificación presintomática de determinados estados genéticos, metabólicos o infecciosos, mediante el uso de pruebas que puedan ser aplicadas a toda la población de recién nacidos, siendo una actividad esencial en el contexto de la Salud Pública.

El Programa de Detección Precoz de Enfermedades Congénitas que desarrolla la Junta de Castilla y León es un programa de cribado poblacional dirigido a todos los recién nacidos en Castilla y León y tienen como finalidad la detección precoz de alteraciones metabólicas y genéticas en muestras de sangre tomadas entre las 48 y 72 horas de vida con el objetivo de disminuir la incidencia de deficiencias físicas y psíquicas.

Este Programa comenzó en el año 1990 y en la actualidad realiza la detección precoz de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística e hiperplasia suprarrenal congénita.

El Programa establece la solicitud de una segunda toma de muestra en tres supuestos:

- Cuando la muestra disponible resulta insuficiente.
- En recién nacidos con peso inferior a 1.500 gramos.
- Cuando los padres tienen una enfermedad de tiroides.

Respecto a la solicitud de una segunda muestra cuando los padres tienen una enfermedad de tiroides, existen evidencias de que un hipotiroidismo en la gestante insuficientemente tratado (subclínico) produce una pérdida de coeficiente de inteligencia<sup>1</sup>, datos que por otra parte no coinciden con las publicaciones más actuales que parecen indicar lo contrario<sup>2</sup>. Por esta razón, en los últimos años se han implantado progresivamente programas de cribado, no exentos de controversia, para la detección de la disfunción tiroidea en mujeres gestantes<sup>3</sup>. Como consecuencia de este planteamiento, en los centros sanitarios de Castilla y León se ha iniciado progresivamente la implantación de programas de cribado de la función tiroidea de las madres gestantes.

Simultáneamente a este proceso, se ha observado en nuestra Comunidad Autónoma un paulatino incremento en el número de pruebas de repetición o solicitud de segunda toma por patología tiroidea, que en el año 2016 constituyó el 16,46% de las pruebas realizadas dentro del Programa. Por otra parte, los resultados analíticos de tales repeticiones han sido negativos en todos los casos.

	Nº recién nacidos	Nº recién nacidos se repite prueba por hipotiroidismo	% repeticiones por hipotiroidismo
2012	18.721	1.388	7,40
2013	17.443	1.659	9,51
2014	17.410	2.380	13,67
2015	17.075	2.639	15,46
2016	16.349	2.691	16,46

**Tabla 1.** Evolución de la solicitud de repetición de pruebas por patología tiroidea de los padres en los recién nacidos dentro del Programa de Detección Precoz de enfermedades Congénitas del Recién Nacido en Castilla y León (Fuente: Registro de Enfermedades Congénitas del Recién Nacido. Consejería de Sanidad).

Este importante y creciente volumen de muestras ha llevado a los responsables del Programa a plantearse la posibilidad de excluir esta categoría de aquellas en las cuales está contemplada la solicitud de una nueva muestra de sangre del recién nacido.

Este informe tiene como objetivo realizar una evaluación del citado planteamiento en base a las aportaciones de la literatura científica, las opiniones de las sociedades científicas y los registros de datos del Programa.

## 2. METODOLOGÍA.

Para la realización de este informe se dispone de los datos recogidos en el Registro de Enfermedades Congénitas del Recién Nacido (ENCO) cuya titularidad corresponde a la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Para la evaluación del planteamiento recogido en el presente informe se han recabado los datos comprendidos entre los años 2012 a 2016. En este periodo de tiempo se han procedido a la repetición de la prueba de hipotiroidismo congénito a 10.757 recién nacidos.

Complementariamente, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed (estudios trasversales y de cohortes), páginas web de sociedades científicas y guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales. Asimismo, se ha contactado con endocrinólogos pediátricos de otras comunidades y el grupo de trabajo de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP).



### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

El hipotiroidismo congénito es definido como la deficiencia de hormona tiroidea en el momento del nacimiento. En aquellos países en los cuales se realiza un cribado neonatal en las poblaciones de recién nacidos su frecuencia está comprendida entre 1/3000 a 1/4000 nacimientos<sup>4</sup>. La frecuencia esperada de esta patología en función de los datos disponibles en Castilla y León desde 1999 es de 1 enfermo por cada 3.092 niños nacidos.

En los últimos 5 años (2012-2016) han sido diagnosticados en Castilla y León 23 recién nacidos con hipotiroidismo congénito (tabla 2), de los cuales 9 madres tenían una patología tiroidea recogida en sus antecedentes (39%).

	Nº recién nacidos	Nº recién nacidos con Hipotiroidismo
2012	18.721	5
2013	17.443	3
2014	17.410	4
2015	17.075	5
2016	16.349	6

**Tabla 2.** Número de casos de recién nacidos con hipotiroidismo diagnosticados en Castilla y León en los últimos cinco años. (Fuente: Registro de Enfermedades Congénitas del Recién Nacido. Consejería de Sanidad).

En la mayoría de los casos esta patología es permanente, siendo su causa una anormalidad en el desarrollo de la glándula tiroides (disgénesis o agénesis) o un defecto en la formación de la hormona tiroidea (dishormonogénesis). Con menos frecuencia la función tiroidea se altera de forma transitoria, atribuible a la transferencia transplacental de medicación materna antitiroidea, anticuerpos maternales que bloqueen el receptor de la TSH o deficiencia o exceso de yodo. En casos aún más extraños la causa puede ser una anormalidad en la glándula pituitaria o del hipotálamo<sup>4</sup>. Por otra parte, está bien establecido que un hipotiroidismo en la gestante insuficientemente tratado produce una pérdida de coeficiente de inteligencia en el recién nacido<sup>1</sup>.

Recientes revisiones bibliográficas sobre la disfunción tiroidea en la gestante señalan que entre el 10 y 20% de las gestantes presentan algún tipo de disfunción<sup>5</sup>. Se estima que el 0,5-1,5% de las mujeres ya reciben tratamiento por hipotiroidismo antes de la gestación; que el 2-6% de las gestantes tienen hipotiroidismo subclínico; en un 0,2-0,5% se encuentra en hipotiroidismo franco; un porcentaje variable tiene hipotiroxinemias



aislada y un 0,1-0,4% hipertiroidismo. Además, en el 1<sup>er</sup> trimestre entre el 6-15% de las gestantes tienen anticuerpos antitiroideos (ya sea antiperoxidasa o antitiroglobulina), siendo, por lo tanto, el hipotiroidismo autoinmune la causa más frecuente de disfunción tiroidea siempre que el aporte de yodo sea el adecuado.

Tres estudios sobre la enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna y sus repercusiones en el recién nacido abordan las posibles consecuencias que tiene esta disfunción<sup>6,7,8</sup>. Las conclusiones que alcanzan son las siguientes:

- Existe un incremento transitorio de la TSH, con valores normales de tiroxina, en el primer mes de vida de neonatos nacidos de madres con tiroiditis autoinmune.
- Los datos de la influencia de los anticuerpos sobre la función tiroidea del recién nacido son contradictorios y no concluyentes, no teniendo efecto patogénico aparente sobre el hipotiroidismo fetal y neonatal.
- Se sugiere una repetición de la prueba entre la 2<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> semana de vida. Pero también se propone que tendría mejor coste beneficio bajar el umbral de detección de la TSH en el cribado neonatal a 6-7 µUI/ml, ya que por debajo de esa cifra no se han encontrado del nivel de TSH en los siguientes meses.

La publicación más reciente en este aspecto<sup>9</sup>, realiza una valoración de 319 recién nacidos cuyas madres tenían disfunción tiroidea y a los cuales se les realizó una segunda prueba a los 10-14 días de edad. Ningún caso extra fue diagnosticado en esta prueba adicional.

En Castilla y León en el periodo considerado para la realización de este informe (2012-2016) se han realizado 10.757 segundas pruebas a recién nacidos con padres (madre, padre o ambos) con antecedentes de disfunción tiroidea (un dato que se recoge en la ficha de remisión de muestra al laboratorio de diagnóstico). En un 95% de los casos se indica patología o disfunción tiroidea de la madre, en un 5% del padre y en un 1% de ambos progenitores.

Del análisis de dichas pruebas, únicamente una figuraba con resultado positivo en el Registro de Enfermedades Congénitas del Recién Nacido. Investigado el caso, se ha comprobado que se trata de un niño en el que se le realizaron tres pruebas. Tanto el resultado de la primera como de la segunda determinación fue dudoso, y se solicitó una tercera que tuvo un resultado positivo. Este caso se trató de un embarazo con hipotiroidismo gestacional (TSH: 3,9 µUI/ml) en tratamiento con levotiroxina desde la semana 9 de gestación. El recién nacido en el momento de la confirmación del diagnóstico tuvo un nivel de TSH de 13,8 µUI/ml en sangre venosa. Las pruebas complementarias realizadas confirman una agenesia de uno de los lóbulos. Ha precisado dosis baja de levotiroxina el primer año.



Las sociedades científicas sí parecen tener una opinión común al respecto. La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomienda<sup>10</sup> una segunda prueba a pretérminos, recién nacidos de bajo y muy bajo peso al nacer, recién nacidos que precisan tratamiento en UCIs neonatales y en los partos múltiples, sin mencionar en ningún momento los hijos de madre hipotiroidea. En esta línea se encuentra la Guía NHS, exponiendo que los bebés nacidos de madres con hipotiroidismo tratados con tiroxina no necesitan una segunda prueba de función tiroidea realizada de forma rutinaria<sup>11</sup>. En Estados Unidos un documento conjunto realizado por la Academia American de Pediatría, la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins y la Sociedad Americana del tiroides<sup>12</sup> recomienda la realización de una segunda prueba en gemelos monocigóticos, bajo peso al nacer, neonatos intensivos, sin referirse en ningún momento a hijos de madre hipotiroideo. Así mismo refiere que aquellos niños con sospecha de hipotiroidismo o con dishormonogénesis familiar (que no hipotiroidismo de forma general) no se les debe realizar una segunda prueba si no que se les debe realizar un estudio en sangre venosa.

Los datos del UK National Screening Comitte están en proceso de actualización y está prevista su publicación para finales de este año 2017, pero el Laboratory Guide to Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism del Reino Unido<sup>13,14</sup>, recomienda una segunda toma en resultados límite, pretérmino, y cita las causas de posibles falsos negativos de la prueba, sin estar incluido el hipotiroidismo materno, que si cita como causante de falsos positivos cuando hay autoinmunidad materna.

Hemos conseguido acceder a datos de otros países<sup>15</sup>, así en Alemania en el año 2013<sup>16</sup> realizan una segunda prueba a 21.958 recién nacidos (16.330 en prematuros) de 683.713, entre los que no se encuentran los hijos de madre hipotiroidea.

En España, aun habiendo una cartera de servicio común, al estar trasferida la sanidad son las propias Comunidades las que deciden de qué manera realizar el cribado neonatal. En el caso concreto del diagnóstico del hipotiroidismo, País Vasco<sup>17</sup>, Asturias<sup>18</sup>, Castilla-La Mancha<sup>19</sup>, Madrid, Andalucía<sup>20</sup> y Murcia<sup>21</sup> no realizan una segunda determinación en hijos de madre hipotiroidea. Del resto de Comunidades Autónomas no hemos obtenido datos.

Finalmente, desde este grupo de trabajo se ha puesto en contacto con el grupo de trabajo de tiroides (que tiene un subgrupo de hipotiroidismo congénito) y no existe una postura oficial en este aspecto.



#### **4. CONCLUSIONES.**

Aunque está descrita la evidencia de que un hipotiroidismo en la gestante insuficientemente tratado (subclínico) produce una pérdida de coeficiente de inteligencia, existen importantes contradicciones en la realización de la repetición de la prueba de determinación de TSH en recién nacidos con antecedentes de disfunción tiroidea en la madre. Existen grupos científicos que la recomiendan, pero por otra parte, las guías de consenso de referencia en este aspecto no lo incluyen como un factor en el cual esté indicada la repetición. Autoridades sanitarias de otros países de nuestro entorno, Alemania y Reino Unido no lo tienen contemplado en sus protocolos. En nuestro país, aquellas Comunidades Autónomas en las que se ha encontrado información sobre la prueba de cribado no realizan la repetición de la TSH en las circunstancias planteadas en este informe.

Recientemente una publicación en la cual se han evaluado 319 casos de recién nacidos cuyas madres tenían disfunción tiroidea y a los cuales se les realizó una segunda prueba a los 10-14 días de edad recomienda la eliminación de la repetición. En nuestra comunidad autónoma se dispone de los datos de 10.757 pruebas de repetición de TSH siendo todos los resultados negativos.

Se considera por tanto, que en el momento actual no sería necesaria la realización de una segunda prueba de cribado en hijos de madre hipotiroides. Existe la recomendación de una reducción del punto de corte de la prueba de TSH a 6-7 µUI/ml, ya que por debajo de esa cifra no se han encontrado un nivel elevado de TSH en los siguientes meses. En nuestro Programa en la actualidad el punto de corte se encuentra en 7 µUI/ml habiéndose reducido de los 10 µUI/ml en el cambio de laboratorio.

Se recomienda que los hijos de madre hipertiroides, que en el momento actual está dentro del grupo que precisan de una segunda prueba de cribado, sea sustituido por un seguimiento endocrinológico con determinación de función tiroidea en sangre venosa en su centro sanitario de referencia.

Guías de referencia, tanto en Europa como en Estados Unidos, recomiendan la realización de la repetición de la prueba en partos gemelares o neonatos intensivos. Esta casuística no está contemplada actualmente en el Programa en Castilla y León, por lo cual sería preciso realizar una valoración para su posible inclusión en el Programa.

## 5. BIBLIOGRAFIA

---

- 1 Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
- 2 Casey B, Thom E, Peaceman A, Varner M, Sorokin Y, Hirtz D, Reddy U, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2; 376(9):815-825.
- 3 Vila LI; Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, Soldevilla B, Stagnaro-Green A, Puig-Domingo M. On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J End*. 2014; 170: R17-R30.
- 4 Rastogi M, LaFranchi S. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 17.
- 5 Temboury M. El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 5(2): 29-34.
- 6 Rovelli R, Vigone M, Giovanetti C, Passoni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ita J of Ped*. 2010, 36:24.
- 7 Fernandez Rodriguez B, Perez Diaz A. Evaluation of a follow up protocol of infants born to mothers with antithyroid antibodies during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 24:1-25.
- 8 Fernandez Rodriguez B, Perez Diaz A. Evaluation of a follow up protocol of infants born to mothers with antithyroid antibodies during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 24:1-25.
- 9 McGovern M, Reyani Z, O'Connor P, White M, Miletin J. Thyroid function testing in neonates born to women with hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 2016; 175: 2015-2018.
- 10 Léger J, Olivier A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 363-384.
- 11 The Newcastle upon Tyne Hospital. NHS Foundation Trust. Guideline for thyroid function testing in neonates. [Internet] Ed. March 2011. [Acceso 8 de marzo de 2017]. Disponible en: [http://www.seep.es/privado/gtiroides/NNSThyroid\\_tests2009.pdf](http://www.seep.es/privado/gtiroides/NNSThyroid_tests2009.pdf)



- 12 American Academy of Pediatrics, Rose S; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown R; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz P, Kaye C, Sundararajan S, Varma S. Updateof newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117: 2290-2303
- 13 NHS Newborn Blood Spot Screening Programme. A Laboratory Guide to Newborn Screening in the UK for Congenital Hypothyroidism. [Internet]. Ed 2014. A UK National Screening Committee publication. [acceso el 25 febrero de 2017]. Disponible en:  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/443757/CHT\\_Lab\\_Guide\\_February\\_2014\\_v1.0\\_WEB.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/443757/CHT_Lab_Guide_February_2014_v1.0_WEB.pdf)
- 14 The Association for Clinical Biochemistry, British Thyroid Associationm British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests. [Internet]. Ed 2006. [acceso el 2 de febrero de 2017]. Disponible en: [http://www.btf-thyroid.org/images/documents/tft\\_guideline\\_final\\_version\\_july\\_2006.pdf](http://www.btf-thyroid.org/images/documents/tft_guideline_final_version_july_2006.pdf)
14. ISNS: International Society For Neonatal Screening. [Internet]. Bilthoven: ISNS. [acceso el 2 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.isns-neoscreening.org/links/>
- 16 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenscreening e. V. National Screening report Germany 2013. [Internet] Ed 2015.[acceso el 2 de febrero de 2017]. Disponible en: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e\\_2013.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-e_2013.pdf)
- 17 Osakidetza. [Sede web]. Vitoria: Gobierno Vasco, Departamento de Sanidad. Programa de cribado neonatal. Prueba del Talón. [Internet]. Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad [acceso el 25 de febrero 2017]. Disponible en:  
[http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-cksalu04/es/contenidos/informacion/programa\\_cribado\\_neonatal/es\\_cribado/programa\\_cribado\\_neonatal.html](http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-cksalu04/es/contenidos/informacion/programa_cribado_neonatal/es_cribado/programa_cribado_neonatal.html)
- 18 Prieto M, Diaz J, de Miguel A, Riaño I, Bousoño C, García MC. Programa de detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas en el periodo neonatal, mediante la “Prueba del Talón”. [Internet]. 2014. Principado de Asturias, Consejería de Sanidad. [citado 25 feb 2017] Disponible en:  
[https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/AS\\_Salud%20Poblacional/Metabolopat%C3%ADAs/2014%20%20Programa%20de%20Cribado%20Neonatal%20del%20PPDO%20Asturias.pdf](https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblacional/Metabolopat%C3%ADAs/2014%20%20Programa%20de%20Cribado%20Neonatal%20del%20PPDO%20Asturias.pdf)



---

19 Dirección General de Salud Pública, Drogodependencias y Consumo. Programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrinas y metabólicas. [Internet] 2014. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, Consejería de Sanidad, [acceso el 20 de febrero de 2017] Disponible en:

[http://www.castillalamancha.es/sites/default/files/documentos/pdf/20150114/programa\\_metabolopatias.pdf](http://www.castillalamancha.es/sites/default/files/documentos/pdf/20150114/programa_metabolopatias.pdf).

20 Camino R, Delgado C, García R, Ortega PC, Pérez FJ, Ruiz E, Yahyaoui R. Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-Metabólicas de Andalucía. [Internet]. 2016. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. [acceso el 20 de febrero 2017]. Disponible en:

[http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c\\_3\\_c\\_6\\_enfermedades\\_raras/programa\\_cribado\\_neonatal\\_instrucciones\\_profesionales\\_2016\\_18\\_10\\_2016.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_3_c_6_enfermedades_raras/programa_cribado_neonatal_instrucciones_profesionales_2016_18_10_2016.pdf).

21 MurciaSalud. [Sede web] Murcia. Región de Murcia: Consejería de Sanidad. [acceso el 25 de febrero de 2017]. Disponible en:

<http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=210565&idsec=4754>