



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**"CARACTERÍSTICAS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LA  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO  
MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" "**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. KAREN MONTSERRAT GÓMEZ OROZCO**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULÍN  
ENDOCRINOLOGA PEDIATRA , JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
PEDIÁTRICA EN UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA "**

**NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R – 2023 -3502-065**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502,  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Martes, 30 de mayo de 2023

Dra. Lorena Lizarraga Paulin

**PRESENTE**

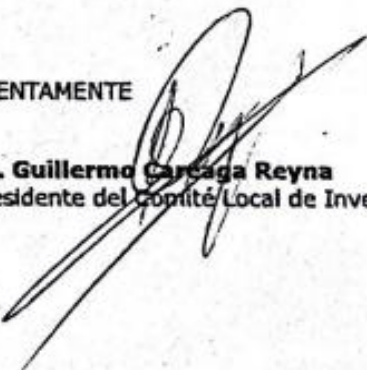
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características del desarrollo neurológico en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional "La Raza"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-065

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Guillermo Carcaga Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Título del protocolo

CARACTERÍSTICAS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

Investigador responsable

Lizarraga Paulin Lorena

Absorción

DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Estatus: Dictaminado

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-058

Número de registro: R-2023-3502-065

Tema prioritario asignado (Secretario): Otros, Endocrinología  
Pediátrica

Nivel de prevención asignado (Secretario): Prevención  
Secundaria

Informe técnico de seguimiento

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión

Semestre: Segundo Semestre

Dictamen: Aprobado

Resumen del protocolo

Marco teórico

Se ha documentado que hasta el 50% de los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan retraso en el neurodesarrollo que puede llegar a comprometer la funcionalidad del paciente y afectar su calidad de vida, además del gran impacto que representa para la sociedad. Por lo anterior la evaluación del desarrollo psicomotor en forma sistemática en pacientes con HC es mandatorio para determinar en forma precoz alteraciones e intervenir de manera oportuna para disminuir las secuelas

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GÓNZALEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**"CARACTERÍSTICAS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LA  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO  
MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" "**



---

**DRA. LORENA LÍZARRAGA PAULÍN**  
TUTORA DE TESIS Y JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



---

**DRA. KAREN MONTSERRAT GÓMEZ OROZCO**  
TESISTA RESIDENTE DE CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

## INDICE

DIRECTORIO.....	6
RESUMEN .....	7
ABREVIATURAS.....	9
MARCO TEÓRICO .....	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34
OBJETIVOS:.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN .....	41
CONCLUSIONES .....	44
ANEXO: .....	45
BIBLIOGRAFÍA: .....	46

## **DIRECTORIO**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Nombre: DRA. LORENA LIZÁRRAGA PAULIN

Matrícula: 99365829

Adscripción: UMAE Hospital General Gaudencio González Garza. CMN La Raza

Cargo institucional: Médico adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica

Teléfono: 5724-5900 Extensión: 23499

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, México, Distrito Federal.

Correo: [lorena.lizarragap@imss.gob.mx](mailto:lorena.lizarragap@imss.gob.mx), [anerolin74@imss.gob.mx](mailto:anerolin74@imss.gob.mx).

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS :**

Nombre: Karen Montserrat Gómez Orozco

Matrícula: 97163013

Adscripción: UMAE Hospital General Gaudencio González Garza. CMN La Raza

Cargo institucional: Médico Residente de 2do año del Servicio de Endocrinología Pediátrica

Teléfono: 5724-5900 Extensión: 23499 / 7711295730

Domicilio: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, México, Distrito Federal.

Correo: [monsgomez.o@gmail.com](mailto:monsgomez.o@gmail.com)

## RESUMEN

**TITULO:** Características del desarrollo neurológico en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza”

**INTRODUCCIÓN:** Se ha documentado que hasta el 50% de los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan retraso en el neurodesarrollo que compromete la funcionalidad del paciente y afecta su calidad de vida, además del gran impacto que representa para la sociedad. Por lo anterior la evaluación del desarrollo psicomotor en forma sistemática en pacientes con HC es mandatorio para determinar en forma precoz alteraciones e intervenir de manera oportuna para disminuir las secuelas asociadas.

**OBJETIVO:** Evaluar el desarrollo neurológico y cognitivo de pacientes con hipotiroidismo congénito atendidos en un hospital de tercer nivel en México.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, prospectivo, transversal. Se aplicó la escala *EDI* (evaluación del desarrollo infantil) para evaluación del neurodesarrollo en pacientes captados en el servicio de Endocrinología Pediátrica con diagnóstico de hipotiroidismo congénito y los que tuvieron alteraciones fueron referidos a Neuropediatría. Se realizó estadística descriptiva mediante la determinación de medidas de tendencia central y dispersión, el análisis estadístico se efectuó con el programa SSPS 25, los resultados se presentaron en gráficas y tablas.

**RESULTADOS:** Revisamos 262 expedientes, de los cuales excluimos 232 por lo cual solo se aplicaron 30 pruebas, 21 de ellas se aplicaron en niñas (70%). De forma general, la edad al diagnóstico de HC en ambos sexos fue de 1 a 4 meses, con una mediana de TSH en tamiz 109-500 $\mu$ UI/m (p25, 75), TSH confirmatoria mediana de 34.3-495.7mU/l (p25,75) , y la media de T4L 0.52mU/l. En relación a la edad de inicio de tratamiento esta fue de 1-6 meses de edad y dosis de levotiroxina inicial fue de 9.4-12mcg/kg/día. Hablando del nivel educativo de la madre se encontró que el 44% de ellas tenían secundaria y 44% preparatoria 44%. Seis pacientes mostraron alteración en prueba EDI (4 con riesgo en área de lenguaje y 2 en área de motor grueso), los cuales fueron atendidos por



Neuropediatría, quien corroboró las alteraciones y estableció plan terapéutico. No encontramos asociación estadísticamente significativa entre edad, el nivel de TSH y la dosis al inicio del tratamiento con las alteraciones detectadas, por ser una muestra pequeña.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes con HC pueden presentar algún grado de retraso del neurodesarrollo, lo que justifica la necesidad de realizar pruebas de tamizaje a temprana edad e implementar las intervenciones necesarias.. Con este estudio iniciamos la sistematización del uso de pruebas de tamizaje neurológico en nuestros pacientes con HC.

**PALABRAS CLAVE:** Neurodesarrollo, hipotiroidismo congénito.

## ABREVIATURAS

- HC : hipotiroidismo congénito
- EDI : evaluación del desarrollo infantil
- TSH: hormona estimulante de la tiroides
- T4 : tiroxina o tetrayodotironina
- T3 : triyodotironina
- T2 : diyodotironina
- Oatp1c1 : T4-selective organic anion transporting polypeptide
- MCT8: transportador de monocarboxilatos 8
- GGT : gamma-glutamyltransferasa
- ELISA : enzimoimmunoassay de adsorción
- mcg: microgramos
- mU/L: microunidades por litro
- CI : coeficiente intelectual
- FSIQ : cociente de inteligencia a gran escala
- DE : desviación estándar
- EDI : prueba de evaluación del desarrollo infantil

## **MARCO TEÓRICO**

### **Introducción**

El hipotiroidismo congénito (HC) es una enfermedad congénita en la que la glándula tiroides no produce suficientes hormonas tiroideas para satisfacer las necesidades del cuerpo.

Las hormonas tiroideas tienen efectos importantes en casi todos los órganos y juega un papel crucial en el crecimiento normal y el desarrollo neurológico. El hipotiroidismo congénito afecta a 1 de cada 2000 recién nacidos y tiene efectos adversos sobre el desarrollo neurocognitivo si no se detecta y trata de manera temprana y eficaz. Las causas del hipotiroidismo congénito se pueden dividir en aquellas que alteran directamente la síntesis tiroidea de las hormonas (hipotiroidismo primario) y aquellas que alteran el control hipotalámico o pituitario de la glándula tiroides al disminuir la secreción y/o bioactividad de TSH (hipotiroidismo central).<sup>1</sup>

La pesquisa neonatal de HC es en la actualidad uno de los programas de salud pública más difundidos en el mundo. Las consecuencias devastadoras potenciales e irreversibles del HC para el desarrollo intelectual han sido reconocidas por décadas y ocurre en forma muy precoz luego del nacimiento, antes que los síntomas y signos clásicos del HC puedan ser reconocidos. Por esta razón, programas de tamizaje neonatal fueron creados en el mundo en la década de los 70, y al día de hoy son considerados como un estándar de salud en todos los países desarrollados. El objetivo de estos programas es el diagnóstico precoz de esta patología, que permita el inicio de tratamiento temprano con hormonas tiroideas sintéticas, o levotiroxina, para así evitar el compromiso neurológico<sup>2</sup>.

### **Rol de las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central**

Las hormonas tiroideas influyen de manera crucial en el desarrollo del sistema nervioso desde los últimos meses de vida fetal y durante los dos primeros años de vida, participando en los procesos de mielinización, arborización dendrítica,

desarrollo de sinapsis y migración neuronal.<sup>3,4</sup>

La tiroides fetal es capaz de secretar hormonas tiroideas alrededor de la semana 16, por lo que durante el primer trimestre, la concentración de hormonas tiroideas fetales depende de la concentración de hormonas tiroideas maternas. La T4 fetal es transportada al cerebro, atraviesa la barrera hematoencefálica e ingresa a los astrocitos a través del transportador Oatp1c1 (T4-selective organic anion transporting polypeptide) localizado en su superficie. Aquí, la T4 es metabolizada intracelularmente a T3 por la deiodinasa tipo 2, y así es transportada fuera del astrocito a través de otro transportador de membrana aún no identificado. Una vez en el intersticio del parénquima cerebral, la T3 es rápidamente internalizada por las neuronas y oligodendrocitos a través del transportador MCT8. Una vez dentro de estas células, la T3 puede unirse directamente al receptor de hormonas tiroideas, o ser metabolizada por la deiodinasa tipo 2 a T2 biológicamente inactiva.<sup>5-6</sup> La unión de la T3 a su receptor lleva a un aumento o disminución en la transcripción de genes. La T4 también ejerce acciones no genómicas, relacionadas especialmente con la polimerización de neuronas, importante para su migración y formación de proyecciones.<sup>7-8</sup>

En la corteza cerebral, las hormonas tiroideas regulan la expresión de la proteína Relina, producida por las células de Cajal-Retzius de la capa 1. Esta proteína es esencial para la distribución de las neuronas corticales en capas. En el cerebelo, la migración de las células granulares de la capa germinal externa a la capa granular interna también necesita de las hormonas tiroideas en las últimas etapas. Las hormonas tiroideas participan además en el desarrollo de la sinaptogénesis, en parte mediante la formación de arborizaciones dendríticas, por ejemplo, de las células de Purkinje del cerebelo, y de las células piramidales de la corteza, y también mediante el control de la expresión de proteínas de sinapsis, como la sinaptofisina. La mielinización es uno de los procesos clásicos regulados por las hormonas tiroideas, mediante acciones directas sobre la diferenciación de los oligodendrocitos y como consecuencia, la expresión de los genes de mielina.<sup>9</sup>

## **Manifestaciones clínicas**

### *Hipotiroidismo congénito previo a los programas de detección precoz*

El diagnóstico, basado en datos clínicos, solía producirse después del segundo o del tercer mes de vida; por lo que, a pesar del tratamiento, las secuelas eran permanentes: retraso mental irreversible, alteraciones neurológicas con problemas de coordinación, movimientos finos anómalos, problemas de lenguaje, dislexias y dislalias, espasticidad y temblor ocasional. El daño neurológico y mental dependen de la intensidad del hipotiroidismo y del tiempo transcurrido sin recibir tratamiento.

**Recién nacidos:** en la exploración inicial de un niño con hipotiroidismo congénito, la piel suele aparecer icterica, seca y descamada, con aspecto marmóreo. La facies típica es de aspecto tosco, generalmente con edema palpebral y macroglosia. La ensilladura nasal está hundida, a veces con narinas antevertidas. La hipotonía muscular de la pared abdominal origina un abdomen distendido y una alta incidencia de hernias, siendo la hernia umbilical la más frecuente. El llanto ronco es característico. La somnolencia excesiva y el estreñimiento suelen haber sido advertidos por la familia, pueden presentar hipotonía, irritabilidad fácil, retención hídrica, intolerancia al frío, estreñimiento, somnolencia, persistencia de fontanelas abiertas, huesos wormianos y aumento del espacio interorbitario. Una de las presentaciones habituales es la hiperbilirrubinemia indirecta prolongada durante más de 3 semanas debido a la inmadurez de la GGT.<sup>10</sup>

**Lactantes/escolares:** se observa bradilalia, bradipsiquia e inexpresividad facial. Los reflejos osteotendinosos profundos están enlentecidos, los cambios en la permeabilidad capilar se traducen en derrames frecuentes de diversa localización (pericardio, pleura, ascitis peritoneal. Los niveles elevados y mantenidos de TSH en el hipotiroidismo primario pueden producir una hipertrofia e hiperplasia de las células productoras de TSH, incluso produciendo un aumento de tamaño de la silla turca hipofisaria.<sup>11-12</sup> La rareza de los signos clínicos en los recién nacidos afectados se debe a la presencia de hormona tiroidea materna en el suero del cordón umbilical que se estima en un 25-50% de los casos. Si la madre es

hipotiroidea y su feto tiene HC como en el caso de deficiencia severa de yodo, existe un defecto prominente en el desarrollo neurointelectual a pesar de iniciar tratamiento inmediatamente después del nacimiento.

### *Hipotiroidismo congénito diagnosticado por detección precoz*

La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito raramente pueden ser distinguidos de un recién nacido normal durante el primer mes de vida, ya que presentan signos y síntomas inespecíficos solamente en el 5% de los casos. Basados en el diagnóstico clínico y previo a la implementación del programa de tamiz neonatal, solamente un 40% de los niños con hipotiroidismo congénito eran diagnosticados antes de los tres meses de edad. Los síntomas y signos descritos en el hipotiroidismo congénito clínico pueden estar sutilmente presentes en el diagnóstico precoz, en relación directa con la gravedad de la etiología (agenesias, ectopias con muy pequeño resto tiroideo) y al tiempo transcurrido (más apreciables según sea mayor la edad cronológica y el tiempo transcurrido de hipotiroidismo). En la anamnesis, destacan como antecedentes: la mayor incidencia de gestación superior a 40 semanas, con peso al nacer elevado y onfalorrexia y meconiorrexia retrasada. En la mayoría de los niños diagnosticados de hipotiroidismo congénito es palpable una fontanela posterior de diámetro superior a 0,5 cm. El crecimiento somático no está afectado en el recién nacido hipotiroideo, ni siquiera en los pacientes con agenesia tiroidea, ya que el crecimiento somático en esta etapa no es determinante de la actividad de las hormonas tiroideas.

### **Diagnóstico**

Durante las últimas décadas la modificación en el valor de corte de TSH en tamiz neonatal, ha llevado a la detección de un mayor número de casos de hipotiroidismo congénito.<sup>7-9</sup>

A pesar de que en países como Estados Unidos de América se inicio el tamiz

neonatal metabólico en 1963, fue hasta 1973 cuando inició en México con un piloto que incluía detección de fenilcetonuria, homocistinuria, enfermedad de jarabe de maple y tirosinemia, el cual fue cancelado a pesar de haber demostrado su factibilidad. En 1976 se introdujo la detección de hipotiroidismo congénito y en 1986 se estableció un programa, el cual contempló la detección de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria.<sup>2</sup> En 1996 se emitió en el Diario Oficial de la Federación la Norma Técnica No. 321 “Para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito”, con lo que se hizo obligatoria la realización del tamiz neonatal en todo el Sector Salud, en 1995 dicha norma se convierte en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, “Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido”. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio, la cual hace obligatoria la determinación de esta enfermedad en todos los recién nacidos mexicanos.<sup>13</sup>

Debido a los escasos datos clínicos al nacer y a la necesidad de iniciar tratamiento temprano para evitar secuelas, el HC es una enfermedad que debe buscarse mediante el tamiz neonatal. Existen varios criterios que a continuación se enumeran:

- Medición primaria de tetrayodotironina (T4) y la confirmación con la medición de la hormona estimulante de tiroides (TSH) [SEP]
- Medición primaria de TSH
- Medición primaria simultánea de T4 y TSH

En México se utiliza el segundo criterio (medición primaria de TSH), ya que tiene las ventajas de ser de bajo costo, ser muy sensible y detectar hipotiroidismo subclínico. La desventaja que presenta es que no detecta hipotiroidismo de origen central ni casos de elevación tardía de TSH.

Cada programa de tamizaje para HC ajusta los puntos de corte de las concentraciones de TSH para maximizar la sensibilidad y minimizar la tasa de “re-llamado”. Se han propuesto niveles de TSH tan bajos como 6 mU/L y hasta 20 mU/L como puntos de corte.<sup>14</sup>

El tamiz neonatal actual consiste en obtener una muestra de sangre del talón del recién nacido, la cual se deposita en un papel filtro especial (denominado Tarjeta de Guthrie), entre el segundo y quinto días de vida y una vez seca, se analiza mediante la cuantificación de la TSH; si el valor de esta hormona es mayor de 10, el caso se considera sospechoso de hipotiroidismo congénito, y se procede a su localización, confirmación mediante perfil tiroideo sérico (TSH, T4 y T3), y tratamiento con levotiroxina (10 a 15 mcg/kg/día).<sup>14</sup>

Las mediciones antes de las 48 horas aumentan la frecuencia de falsos positivos, y las mediciones tardías aumentan el riesgo de retraso en el inicio del tratamiento. El resultado del tamiz neonatal debe ser comunicado antes de los 15 días de vida. Algunos falsos negativos ocurren por elevación tardía de TSH.

Para disminuir el riesgo de subdiagnóstico en los casos de HC con elevación tardía de TSH, algunos programas, incluido el mexicano, indican la repetición del tamiz entre las 2 y 6 semanas de vida en casos especiales, tales como: los prematuros, los pacientes que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales, pacientes con anomalías cardiovasculares y gemelos monocigóticos.  
2, 15

### **Diagnóstico confirmatorio**

Una concentración de TSH de 10 mU/L determinada por fluoroinmunoensayo o por ELISA, es considerada el punto de corte en tamiz neonatal para solicitar la prueba confirmatoria, en esta es necesario medir TSH y T4 total y/o libre en suero de sangre venosa en las siguientes 24 horas de haberse comunicado el resultado del tamiz. La TSH mayor de 40 mU/L con T4 baja es indicativa de HC, que por lo general es permanente.<sup>15</sup>

Se pueden realizar algunas pruebas complementarias para determinar la etiología del hipotiroidismo una vez que se ha alcanzado un desarrollo neurológico óptimo, sin embargo estas no son determinantes para el inicio del tratamiento ni modifican su curso.

### **Tratamiento**



El tratamiento del hipotiroidismo consiste en reemplazar la deficiencia de hormona tiroidea para mejorar los síntomas y prevenir las consecuencias adversas del hipotiroidismo. Como en los adultos, la levotiroxina es el tratamiento recomendado para el hipotiroidismo en niños. En el hipotiroidismo primario, la TSH sérica es el parámetro más sensible del estado de la tiroides, y el objetivo del tratamiento es mantener la TSH sérica dentro del rango normal específico de la edad. En la actualidad, los datos no indican de manera convincente un beneficio clínico de mantener la TSH dentro de un rango más bajo (ej., 0.5 a 2 mUI/L). Para el hipotiroidismo central, en el que, por definición, la TSH sérica no refleja el estado tiroideo sistémico, los niveles de T4 libre sérica deben mantenerse en la mitad superior del rango de referencia. La dosis de levotiroxina necesaria para restaurar el eutiroidismo depende de la edad del paciente y de la gravedad del hipotiroidismo. La dosis requerida por kilogramo de masa corporal para reemplazar completamente la función tiroidea es significativamente mayor en los niños que en los adultos y disminuye con la edad. Después de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la función tiroidea y ajustar la dosis de levotiroxina con regularidad para lograr y mantener un estado eutiroides constante.

Debido a que la hormona tiroidea juega un papel fundamental en el desarrollo neurológico normal, en particular durante los primeros 3 años de vida, los lactantes con sospecha de hipotiroidismo requieren una evaluación y tratamiento inmediatos y frecuentes. La levotiroxina debe iniciarse sin demora en cualquier paciente con TSH sérica confirmatoria 20 mUI/L, o con TSH 6-20 mUI/L aunada a niveles bajos de T4 libre. En los lactantes cuya TSH en prueba confirmatoria sea mayor o igual a 40 mUI/L, se debe iniciar levotiroxina tan pronto como se obtenga la muestra de suero de confirmación, sin esperar los resultados. En condiciones óptimas, el tratamiento debe iniciarse a más tardar a las 2 semanas de edad, ya que los retrasos en el inicio del tratamiento del hipotiroidismo congénito se correlacionan con consecuencias negativas.<sup>12</sup>

El tratamiento de los lactantes con elevación leve de TSH sérica (6-20 mUI/L) y niveles normales de T4 libre es controvertido. Aunque se está identificando un número cada vez mayor de estos pacientes mediante umbrales de detección

neonatal más estrictos, los riesgos precisos para el desarrollo neurológico que plantea la enfermedad leve no tratada siguen siendo inciertos.<sup>12,15</sup>

Los lactantes diagnosticados con hipotiroidismo congénito deben tratarse con levotiroxina a 10-15 mcg/kg al día. El inicio temprano del tratamiento con una dosis adecuada de levotiroxina facilita la normalización rápida de la función tiroidea, lo que parece mejorar la evolución. Sin embargo, las dosis altas de levotiroxina pueden dar lugar rápidamente a un sobretratamiento, que también se ha asociado con un deterioro del desarrollo y una disminución del coeficiente intelectual.<sup>15</sup>

Por lo tanto, es necesaria una estrecha vigilancia de las pruebas de función tiroidea en suero 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento y cada 2 a 4 semanas a partir de entonces, con el ajuste de la dosis de levotiroxina según corresponda, hasta que se hayan normalizado. Dado que tanto el tratamiento insuficiente como el sobretratamiento del hipotiroidismo congénito se asocian con secuelas neurocognitivas adversas, el objetivo del tratamiento continuo es el mantenimiento escrupuloso del eutiroidismo, sobre todo en los primeros 3 años de vida. La TSH sérica debe mantenerse en el rango normal específico de la edad y la T4 libre sérica debe mantenerse en la mitad superior del rango normal específico de la edad.<sup>16,17</sup>

Para lograr este objetivo, es necesario un control frecuente de las pruebas de función tiroidea en suero de la siguiente manera:

- Primeros 6 meses de vida: cada 1-2 meses
- 6-12 meses de vida: cada 1- 3 meses
- 1- 3 años de vida: cada 2 – 4 meses
- después de esa edad no es necesaria una vigilancia tan estrecha

### **Pronóstico**

El pronóstico de los niños nacidos con hipotiroidismo congénito es generalmente excelente. El tratamiento temprano y adecuado con levotiroxina previene los déficits neurocognitivos graves y da como resultado una inteligencia global CI ( coeficiente intelectual ) normal.

Sin embargo, en algunos pacientes pueden presentarse déficits leves en varios dominios, incluidos el desarrollo motor, las habilidades verbales, la atención y la memoria, a pesar del tratamiento posnatal óptimo, en particular los que nacen con concentraciones séricas muy bajas de T4.<sup>18-19</sup>

## **Secuelas**

Un meta análisis realizado en 2020 observó un retraso en el desarrollo en el 50% de los pacientes. Al comparar los pacientes detectados en el cribado neonatal con los detectados clínicamente más tarde en la vida, se observó un retraso en el desarrollo en el 25% de los pacientes detectados temprano versus el 56% de los pacientes detectados tardíamente. Analizaron seis estudios que midieron el cociente de inteligencia a gran escala (FSIQ) que incluían 30 pacientes con CH-C (20 hombres; 27 pacientes con MPPH). El rango de FSIQ fue amplio (64-123). El FSIQ medio ponderado fue de 97 (IC del 95%: 88-105). El veintisiete por ciento tenía un FSIQ por debajo de 85 ( $\geq 1$  DE por debajo de la puntuación de la norma) y el 10% por debajo de 70 ( $\geq 2$  DE por debajo de la puntuación de la norma). No hubo asociación significativa entre FSIQ y sexo o edad. La edad al inicio del tratamiento estaba disponible solo en tres estudios, lo que impidió un análisis confiable de este parámetro.<sup>20</sup>

Kempers y col. estudiaron la función motora en pacientes con HC, se observó deterioro motor en 4 de cada 5 pacientes; los cuatro pacientes habían necesitado fisioterapia durante la infancia, estos resultados indican que es necesaria la atención clínica a la función motora y que se necesitan más estudios que examinen la función motora en pacientes con HC.<sup>21</sup>

## **Neurodesarrollo**

El neurodesarrollo es un proceso ordenado y orquestado en que el cerebro va

adquiriendo una organización crecientemente compleja que se manifiesta en nuevas habilidades funcionales, mejor funcionamiento adaptativo y finalmente en un desarrollo humano positivo. Se trata de un proceso continuo que se inicia con la concepción y termina con la muerte; sus etapas iniciales son muy aceleradas y siempre se está activando un código genético, modificado por el ambiente a través de la epigenética.<sup>3</sup>

En la vida intrauterina y en el primer año de vida el cerebro en desarrollo es altamente vulnerable y está expuesto a factores ambientales que determinan cambios permanentes en su estructura y funcionamiento a través de modificaciones epigenéticas. Así como el cerebro en desarrollo puede modificar su volumen, su microestructura y conectividad por factores ambientales adversos, también es posible que experiencias tempranas positivas beneficien el neurodesarrollo infantil y sean capaces de revertir los efectos deletéreos de la adversidad. Los efectos ambientales adversos más documentados incluyen uso materno de tabaco, depresión materna, índice de masa corporal materna, peso de nacimiento del recién nacido, edad gestacional y orden de nacimiento.<sup>4</sup> De igual manera ejerce un papel importante la adversidad temprana, el estrés prenatal, estado nutricional, inmunidad,

El proceso del neurodesarrollo está integrado por las siguientes etapas:

- 1) neurogénesis: periodo en el cual se da el nacimiento de células nerviosas.
- 2) proliferación: fase en la cual las células se reproducen de manera alarmante.
- 3) diferenciación: periodo en el que las células se especializan y diferencian de otras según la estructura cerebral que conformarán.
- 4) migración neuronal: etapa de migración celular a su destino de acople.
- 5) desarrollo dendrítico: proceso de preparación de la neurona para la conexión.
- 6) sinaptogénesis: nacimiento de conexiones neuronales llamadas sinapsis, método por el cual el cerebro trasmite información entre su red nerviosa; y, finalmente.
- 7) poda sináptica: durante esta fase, mueren gran cantidad de neuronas por el

proceso de recambio celular llevado a cabo en el sistema nervioso central<sup>5</sup>.

**Signos tempranos de alarma** : Existen algunos parámetros que nos permiten identificar alteraciones relevantes en el neurodesarrollo, como son la falla en el progreso del desarrollo a una edad determinada, el desarrollo asimétrico del movimiento, tono o reflejos, la pérdida de habilidades previamente adquiridas, y la pobreza de interacción social y psicoafectividad. Algunas alteraciones específicas que pueden hallarse desde edades muy tempranas son<sup>6</sup>:

Dominio neuropsicológico	Características	Alteraciones
Desarrollo motor	<p>Adquisición progresiva de habilidades motoras que permiten mantener un adecuado control postural, desplazamiento y destreza manual.</p> <p>El desarrollo motor grueso se produce en sentido cefalocaudal, y se refiere a los cambios de posición del cuerpo y la capacidad de control.</p> <p>El desarrollo motor fino se produce en sentido próximo distal, y está relacionado con el uso de las partes individuales del cuerpo, como las manos</p>	<p>Condiciones que dificultan la adquisición progresiva de habilidades motoras o que causan detención o regresión de estas. Podemos clasificar estos trastornos en las siguientes categorías: retrasos del desarrollo motor, trastornos neurodegenerativos, y trastornos motores de origen central, neuromuscular u osteoarticular.</p>
Desarrollo sensorial	<p>Es la base del desarrollo cognitivo motor. Los procesos sensoriales son capacidades que nos permiten relacionarnos con el entorno, recibimos la información a través de los receptores sensoriales que pueden ser visuales, auditivos o táctiles.</p>	<p>La visión permite al niño relacionarse con el entorno e interactuar con él. A partir de los 4 meses de vida la visión dirige al desarrollo motor fino y grueso. El lenguaje también es influido por la exposición a estímulos visuales, asimismo, el desarrollo social depende de la interacción visual,</p>

		<p>mediante el reconocimiento facial de las emociones. Asimismo, cuando no es reconocida a tiempo, la discapacidad auditiva lleva a una menor estimulación del niño pequeño y una gran dificultad para desarrollar el lenguaje.</p> <p>La disfunción se caracteriza por hipo o hiperrespuesta a determinada información sensorial, y se acompaña con frecuencia de la aparición retardada del lenguaje y de problemas de conducta.</p>
<p>Desarrollo del lenguaje</p>	<p>El lenguaje es un fenómeno cultural y social que usa símbolos y signos adquiridos, los cuales permiten la comunicación con los demás. En el niño podemos reconocer las siguientes formas de lenguaje: el lenguaje gestual, con recepción por la vía visual y emisión a través de gestos o muecas faciales y manuales (de 0 a 12 meses); el lenguaje verbal, con recepción por vía auditiva y emisión a través del habla (de 1 a 5 años), y el lenguaje escrito, con recepción visual por medio de la lectura y emisión a través de la escritura (más allá de los 5 años) .</p>	<p>La calidad del lenguaje depende de una adecuada estructura anatómofuncional y de la influencia del medio. En el hogar, el niño debe estar rodeado de personas con lenguaje más avanzado, comprometidas afectivamente, con el niño en actividades conjuntas, que estimulen en la fase de aprendizaje el juego interactivo entre ellos. El desarrollo del lenguaje debe darse sobre una base afectiva que cree vínculos de relación entre el niño y los adultos relevantes de su entorno. El niño con trastorno del lenguaje puede presentar desarrollo deficiente de la comprensión (habilidad para entender o decodificación) o de la producción (capacidad de lograr una comunicación simbólica hablada, escrita o gestual) . Podemos encontrar algún trastorno de la audición o del lenguaje receptivo, del</p>

			habla o del lenguaje expresivo, aunque son frecuentes los trastornos mixtos.
Desarrollo social	Edad	Gestos	<p>Los criterios utilizados son: déficit en la interacción social y la comunicación, y presencia de intereses restringidos y repetitivos (comportamientos estereotipados verbales o motoras, sensoriales o comportamientos inusuales, y/o adhesión excesiva a rutinas y patrones ritualizados de comportamiento).</p> <p>El diagnóstico es fundamentalmente clínico, no existe ningún examen biológico que pueda validarlo. Presenta manifestaciones que van desde un completo desinterés por otras personas hasta la repetición de preguntas para mantener la interacción social, son niños muy distantes que evaden la mirada, o se acercan demasiado; tocando, besando, oliendo inapropiadamente. Debe sospecharse en niños alrededor de los seis meses de vida, algunos de los síntomas sugestivos son la dificultad en la alimentación, en el intercambio de miradas e hipotonía. Se observa un bebe que nunca llora o no se molesta, irritable a pequeños estímulos.</p>
	RN	Mira	
	3 meses	Sonríe	
	6 meses	Ríe	
	9 meses	Imita	
	12 meses	Señala	
	15 meses	Voltea	
	18 meses	Muestra	
	24 meses	Juega	

**Tabla 1 . Alteraciones en el neurodesarrollo**

## **Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con Hipotiroidismo congénito**

Las alteraciones neurocognitivas observadas en los niños con HC identificados por el tamizaje neonatal dependen de factores modificables y no modificables, como factores relacionados con la severidad de la enfermedad y con el inicio de la terapia, otras variables tales como las influencias sociales, genéticas, ambientales y la calidad del manejo posterior. El nivel de educación parental, especialmente materno<sup>22</sup>, el nivel socioeconómico<sup>23</sup> y el número de controles médicos durante el primer año de vida, se han asociado de manera proporcional al resultado cognitivo de los pacientes afectados.

Dentro de los factores no modificables encontramos variables relacionadas con la gravedad del HC al momento del diagnóstico, definida como el grado de retraso de la edad ósea, los niveles de T4 o T4 libre y la etiología del HC. También factores socioculturales<sup>24</sup>, como la escolaridad de los padres<sup>25</sup> y la ruralidad de las familias<sup>22</sup> determinan la presencia de alteraciones neurocognitivas en el seguimiento. Se ha demostrado que los niños afectados con las formas más severas de la enfermedad, presentan una peor evolución neurológica<sup>26,27</sup>, a pesar de haber iniciado el tratamiento en tiempos correctos y con dosis adecuadas<sup>28</sup>, lo que probablemente refleje el grado de hipotiroidismo intrauterino.

Dentro de los factores modificables que influyen el desarrollo cognitivo, se ha observado que la pesquisa y el inicio precoz del tratamiento, como la edad y dosis en que se inicia la terapia modifican el neurodesarrollo<sup>22,29,30</sup>. Se ha demostrado que se pueden lograr mejores resultados con el tratamiento inicial con una dosis alta de levotiroxina (10 a 15 mcg/kg/día) para normalizar más rápidamente la función tiroidea<sup>31-32</sup>, dosis actualmente recomendada por el programa nacional de tamizaje de HC<sup>21</sup>. Sin embargo, el tratamiento con dosis altas de levotiroxina se asocia con episodios en que los niveles de T4 pueden aumentar en forma suprafisiológica, lo que puede provocar déficit en el estado de alerta y en el control inhibitorio<sup>31</sup>, alteraciones del temperamento<sup>33</sup> y problemas de atención,



comportamiento y psiquiátricos durante la infancia<sup>34</sup>. Es por esta razón que un seguimiento exhaustivo y frecuente se hace imperativo, y ya ha sido demostrado que un mayor número de evaluaciones durante los primeros años de vida se correlaciona con mejores resultados de neurodesarrollo .

Dominio neuropsicológico	Grupo Etario				
	Neonatos y lactantes (0-2 años)	Preescolares (3-6 años)	Escolares (7-12 años)	Adolescentes (13-18 años)	Adultos jóvenes (19-30 años)
1. Coeficiente intelectual (IQ)	----	Puntajes bajos en todas las áreas de los test de evaluación	Puntajes bajos en todas las áreas de los test de evaluación	Puntajes bajos en todas las áreas de los test de evaluación	Puntajes bajos en todas las áreas de los test de evaluación
2. Lenguaje	----	-Adquisición fonológica retrasada.  -Desórdenes fonológicos  -Alteraciones morfosintácticas	-Adquisición fonológica retrasada.- Desórdenes fonológicos  -Pobre audición y habilidades de comunicación  -Pobres signos en lenguaje expresivo y receptivo	-Pobre audición y habilidades de comunicación	----
3. Aprendizaje	----	-Bajas puntuaciones en escritura espontánea y copiado	-Capacidad aritmética deteriorada  -Bajas puntuaciones en escritura espontánea y copiado	-Capacidad aritmética deteriorada	-Capacidad aritmética deteriorada
4. Memoria	----	-Déficit en memoria visual-constructiva	-Déficit en memoria: semántica, verbal, espacial, visual-constructiva, visual, autobiográfica	-Déficit en memoria:, verbal y espacial	-Déficit en memoria:, verbal y visual
5. Habilidades	Alteraciones	-Alteraciones en el	-Tiempo de reacción	-Baja puntuación en	-Baja puntuación en

sensitivo-motoras	en el equilibrio	equilibrio. -Alteraciones en motor fino y grueso.  -Tiempo de reacción retardado  -Déficit en precisión motora	retardado  -Déficit en precisión motora  -Alteración en coordinación motora	habilidad motora fina	habilidad motora
6. Habilidades espaciales	----	-Bajas puntuaciones en ubicación espacial y tareas de ejecución	-Bajas puntuaciones en diseño de bloques y ensamblaje de objetos	-Habilidad deficiente en : tareas de percepción visual y constructivas	----

Tabla 2 . Principales alteraciones en neurodesarrollo en pacientes con Hipotiroidismo congénito por grupo etario. Tabla tomada de Razon K, Osnaya N, Valenzuela A, et. Al Neuropsychological Alterations in Patients with Congenital Hypothyroidism Treated with Levothyroxine: Linked Factors and Thyroid Hormone Hyposensitivity. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3427 . doi.org/10.3390/jcm11123427

La evidencia demuestra que todos los pacientes diagnosticados por el programa de tamizaje con HC deben tener asegurado no solo el inicio de la terapia, sino que también una monitorización adecuada y permanente, especialmente durante los primeros 3 años de vida, para evitar períodos de sub o sobre-tratamiento. De esta manera, se evitaría el riesgo de presentar algunas de las alteraciones previamente mencionadas en su etapa escolar o adulta. Por lo anterior la evaluación del desarrollo psicomotor en forma sistemática en pacientes con HC es mandatorio para determinar en forma precoz alteraciones sutiles. Para esto, existe una gran diversidad de test neuropsicológicos que permiten evaluar el neurodesarrollo de estos pacientes.<sup>35</sup>

### **Instrumentos de evaluación del neurodesarrollo en hipotiroidismo congénito**

La primera evaluación por neurólogo debe realizarse al momento del diagnóstico, luego con frecuencia trimestral durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y tercer año y anual hasta los 6 años de tal forma de detectar alteraciones del neurodesarrollo en las distintas áreas. Además, debe

complementarse la evaluación neurológica con la medición de desarrollo psicomotor a través de algún test de medición, si en cualquiera de las evaluaciones antes de los 36 meses se observa algún grado de compromiso, la sugerencia es derivar a evaluación inmediata por neurólogo, además de la derivación oportuna a programa de atención temprana el que debería contar con fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional y/o kinesiólogo dependiendo del área alterada. En estos casos, la frecuencia del seguimiento neurológico debe aumentar dependiendo de los hallazgos, además de complementar el estudio con neuroimágenes, evaluación neuropsicológica y otros estudios (sensoriales: visión, audición) como es pertinente en todo niño que presenta riesgo de retraso en neurodesarrollo. El objetivo de realizar derivación a atención temprana en niños con HC es en los que se detecte alguna alteración es fundamentalmente optimizar los procesos de desarrollo cerebral en el período de mayor neuroplasticidad ya que esto influiría en los resultados en el neurodesarrollo a largo plazo.<sup>36</sup>

Para realizar la pesquisa de problemas en el desarrollo infantil, se debe hacer uso de herramientas que proveen una detección estructurada y óptima sin embargo, las pruebas actuales pueden ser costosas, toman mucho tiempo y presentan la necesidad de personal calificado, lo cual hace que la detección no sea viable; en consecuencia, la evaluación del desarrollo tiende a establecerse de manera asistemática, lo que se considera, resultado de recursos escasos en términos de materiales y tiempo disponible para realizar dichas pruebas en el nivel primario de atención.

Los protocolos de intervención temprana recomiendan algunas pruebas específicas que cubran de manera eficaz la pesquisa del neurodesarrollo, en el análisis de la información se identificó que las herramientas de pesquisa para evaluar el desarrollo infantil son diversas, existen escalas de observación, cuestionarios de chequeos, encuestas a los padres, escalas del desarrollo, etc. La implementación de estas depende de variables contextuales y ambientales en las que se realice el seguimiento. El factor común de estos instrumentos es que deben poseer una adecuada validez, sensibilidad, especificidad, ser rápidas y sencillas,

así mismo, deben posibilitar la administración rutinaria, eficiente y económica a un gran número de individuos.<sup>37</sup>

La prueba de *screening* más conocida mundialmente como *Test de Denver II*, fue creada para ser un método breve de detección de problemas del desarrollo; explora cuatro áreas: motricidad gruesa, motricidad fina-adaptativa, lenguaje y personal social, los cuales se evalúan a través del desempeño del niño y algunas preguntas a los padres. El rendimiento de cada niño se clasifica como normal, sospechoso, o como retraso en el desarrollo. Es una prueba americana, altamente usada en Latinoamérica, con especificidad y sensibilidad en niveles de bajos a moderados.

Otra prueba de pesquisa de neurodesarrollo que actualmente tiene un uso frecuente, es el BINS (Bayley Infant Neurodevelopmental Screener), está basada en las escalas Bayley de desarrollo infantil, las cuales se administran en 30-60 minutos, el BINS, es mucho más corto y permite conocer el rendimiento del niño en áreas receptivas, expresivas y cognitivas. Categoriza los puntajes en niveles de riesgo bajo, moderado y alto para presentar un retraso en el desarrollo. Su especificidad y sensibilidad es de moderada a alta.

En Latinoamérica, existe la PRUNAPE (Prueba Nacional de Pesquisa), es una adaptación en población argentina del Test de Denver, que evalúa los dominios de lenguaje, motricidad fina, motricidad gruesa y personal-social. Su administración se basa en el rendimiento del niño en algunas actividades y preguntas a los padres. Las edades comprendidas para su administración son de 0–6 años.<sup>37</sup>

La prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una herramienta de tamizaje diseñada y validada en México para la detección temprana de problemas del neurodesarrollo en niños de 1 mes hasta 5 años 11 meses 29 días, organizado en 15 grupos de edad. Las edades de aplicación mínimas e indispensables para la

prueba EDI son: 1 mes, 6 meses, 18 meses, 30 meses, 42 meses y 60 meses de edad.

La prueba EDI podrá ser aplicada por el personal de salud capacitado por instituciones y organismos avalados por el Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA) y el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).<sup>38-39</sup>

Cabe aclarar que la prueba pretende evaluar a todas las niñas y niños, en consecuencia, por lo que cada hito tanto de la prueba como del manual debe ser similar para ambos. En el texto del presente manual se puede llegar a utilizar niño/niños para expresar niño/niña o niños/niñas, con el único fin de hacer más entendible el texto.

## PUNTOS CLAVE DE LA APLICACIÓN DE LA PRUEBA EDI

### Clave 1:

Existen dos modalidades de aplicación de los ítems de la prueba EDI:

**PREGUNTAS DIRIGIDAS:** Se investiga el ítem interrogando a la mamá, al papá o al cuidador primario.

**OBSERVACIÓN DEL NIÑO:** Se investiga el ítem examinando la conducta del niño. El evaluador encontrará dos asteriscos (\*\*) en los ítems que requieran evaluación directa del niño. La prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una herramienta de tamizaje diseñada y validada en México para la detección temprana de problemas del neurodesarrollo en niños de 1 mes hasta 5 años 11 meses 29 días, organizado en 15 grupos de edad. Las edades de aplicación mínimas e indispensables para la prueba EDI son: 1 mes, 6 meses, 18 meses, 30 meses, 42 meses y 60 meses de edad.

### Clave 2:

La prueba EDI tiene el siguiente sistema de codificación:

- MG: motriz gruesa
- EN: exploración neurológica
- MF: motriz fina

- FRB: factores de riesgo biológico
- LE: lenguaje
- ALA: señales de alarma
- SO: social
- ALE: señales de alerta
- CO: conocimiento

Clave 3:

Cada ítem de la prueba EDI se califica de manera individual, siguiendo un formato muy simple con solo dos respuestas posibles:

Lo hace o lo tiene: SI

No lo hace o no lo tiene NO

Clave 4:

En todas las PREGUNTAS DIRIGIDAS, es importante verificar la frecuencia de la aparición de la conducta, por lo que la respuesta se califica con base en lo siguiente:

Lo hace siempre o la mayor parte de las veces SI

No lo hace o lo hace muy rara vez NO

Clave 5:

Todas las preguntas marcadas con \*\* (modalidad observación del niño) deben de ser observadas durante la aplicación de la prueba tal y como se describe en este manual.

Clave 6:

Algunos ítems que deben ser observados pueden requerir:

- Mostrarle al niño como se realiza la actividad.
- Si el niño no lo hace o lo hace de forma incorrecta, se debe repetir la instrucción, para asegurar que no lo puede hacer a pesar de que se haya entendido correctamente la instrucción.

Clave 7:

Al finalizar toda la aplicación de la prueba EDI, con base en los resultados obtenidos en los cinco ejes de la prueba, el desarrollo del niño puede ser clasificado como:

A) **DESARROLLO NORMAL o VERDE:** el niño cumple los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad en todas las áreas del desarrollo y además no presenta ninguna señal de alarma o datos anormales en la exploración neurológica.

B) **REZAGO EN EL DESARROLLO o AMARILLO:** el niño no cumple con todos los hitos y habilidades esperadas para su grupo de edad pero no presenta un retraso considerable porque ha logrado los hitos del grupo de edad anterior. En algunos grupos de edad el niño puede presentar factores de riesgo biológico o señales de alerta.

C) **RIESGO DE RETRASO EN EL DESARROLLO o ROJO:** el niño no cumple adecuadamente con los hitos del desarrollo y habilidades esperadas para su grupo de edad, y presenta un retraso considerable por que no ha logrado los hitos del grupo anterior; o presenta señales de alarma o tiene una exploración neurológica claramente anormal.

La prueba consta de tres bloques:

#### **BLOQUE 1: DATOS PERSONALES**

1. Grupo de edad: define el grupo al que pertenece el niño. En niños nacidos antes de las 37 semanas y menores de 2 años de edad se debe realizar primero el cálculo de edad corregida para aplicar la prueba que corresponda a ésta y NO a la de la edad cronológica.

2. Datos de identificación del niño:

- Edad del niño: edad exacta en años y meses.
- Edad corregida: edad en meses cuando se reúnan los criterios para su aplicación.
- Datos de la persona que lo lleva a evaluación, edad y número de teléfono.
- Pertenencia a algún grupo de población indígena y no hispano hablante: consignar la necesidad de un traductor para la aplicación de la prueba EDI.
- Fecha de aplicación.

#### **BLOQUE 2: EVALUACIÓN DE LOS 5 EJES**

**FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO:** cualquier situación conocida que ha vivido o vive un niño, la cual puede predisponer a tener un retraso en el desarrollo. Esto

no implica que exista o vaya a existir un retraso. Los factores de riesgo biológico son comunes para todos los grupos y podrían ser:

1. Asistencia a dos o menos consultas prenatales.
2. Presencia de sangrados, infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis, presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo.
3. Gestación menor a 34 semanas.
4. Peso del niño al nacer de 1500 g o menos.
5. Retardo en la respiración y circular de cordón a cuello durante el parto o cesárea.
6. Hospitalización del niño en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) al nacimiento o antes del primer mes de vida con duración mayor a cuatro días.
7. Madre menor a 16 años al momento del parto.

**SEÑALES DE ALERTA:** conjunto de signos o síntomas que en ausencia de otra alteración pueden sugerir una desviación del patrón normal del desarrollo, por lo que se requiere un seguimiento más cercano del niño.

**ÁREAS DEL DESARROLLO:** conjunto de habilidades relacionadas con varias funciones cerebrales, en las que el niño va demostrando un progreso o evolución a lo largo del tiempo.

Para fines de la prueba EDI se agrupan en: motor grueso, motor fino, lenguaje, social y conocimiento.

**SEÑALES DE ALARMA:** expresión clínica de un probable retraso o desviación del patrón normal de desarrollo. Estos signos no son evidencia absoluta de un retraso neurológico o del desarrollo sino que indican que es necesaria una valoración más profunda del niño, en un siguiente nivel de atención.

**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA:** conjunto de preguntas, observaciones y maniobras con el fin de valorar a grosso modo la integridad y madurez del sistema nervioso. Para fines de la prueba EDI se seleccionaron tres:

1. ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?
2. ¿Presenta alteración o asimetría en la movilidad de ojos o expresión facial?
3. ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de 2 desviaciones estándar para su edad?



### BLOQUE 3: CALIFICACIÓN GLOBAL DE LA PRUEBA EDI

La prueba EDI es completamente cualitativa. Al finalizar su aplicación, con base en los resultados obtenidos en los 5 ejes de la prueba, el niño debe ser clasificado dentro de la categoría a la que pertenece.

Para decidir el color, el evaluador usa la información obtenida en los 5 ejes: las áreas del desarrollo, las señales de alarma, la exploración neurológica, las señales de alerta y los factores de riesgo biológico aplicando los criterios de la tabla de calificación del grupo de edad correspondiente. Con esta información es posible determinar el color resultante de la evaluación.

Los formatos de la prueba están diseñados para incluir ítems de acuerdo con cada grupo etario evaluado, los grupos etarios que se consideran, son:

<b>Grupo</b>	<b>Grupo etario</b>
1	de 1 mes a 1 mes 29 días
2	de 2 meses a 2 meses 29 días
3	de 3 meses a 3 meses 29 días
4	de 4 meses a 4 meses 29 días
5	de 5 meses a 6 meses 29 días
6	de 7 meses a 9 meses 29 días
7	de 10 meses a 12 meses 29 días
8	de 13 meses a 15 meses 29 días
9	de 16 meses a 18 meses 29 días
10	de 19 meses a 24 meses 29 días
11	de 25 meses a 30 meses 29 días
12	de 31 meses a 36 meses 29 días
13	de 37 meses a 48 meses 29 días
14	de 49 meses a 59 meses 29 días
15	de 60 meses a 71 meses 29 días

La versión modificada de la prueba EDI presenta una sensibilidad del 89% y una especificidad del 62% para el grupo de 16 a 59 meses de edad, que llegan a más

del 80% si se analiza cada dominio o subdominio del desarrollo por separado. El 93.8% de los niños con resultado en rojo tienen, al menos, un dominio con resultado normal bajo que se puede beneficiar con una intervención dirigida.

Después de analizar la evidencia disponible, en el panel de expertos “Validación de instrumentos diagnósticos de problemas del desarrollo infantil en México” se concluyó, entre otras cosas, que “la versión modificada de la prueba EDI era el instrumento más adecuado en el contexto de la población menor de 5 años en México”, y que “para los niños de 16-59 meses que en esta prueba obtuvieran un resultado de riesgo de retraso se recomienda la aplicación de una prueba diagnóstica, con el propósito de establecer un perfil que pueda conducirlos a una mejor forma de manejo y atención”.<sup>38-39</sup>

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité local de ética e investigación de la UMAE HG CMN LA Raza con número de registro institucional : R – 2023 -3502-065

Fue una investigación sin riesgo, pues sólo consistió en la aplicación de una prueba sencilla; sin embargo, se solicitó consentimiento a los padres o tutores para la aplicación de la prueba.

No existió conflicto de interés

Los datos se resguardaron en un equipo de cómputo, y sólo las investigadoras tienen acceso a los mismos.

## **OBJETIVOS:**

### **- Objetivo general:**

- Evaluar el desarrollo neurológico y cognitivo de pacientes con hipotiroidismo congénito atendidos en un hospital de tercer nivel en México.

### **- Objetivos específicos:**

- Identificar las características al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito.
- Identificar las comorbilidades asociadas a los pacientes con hipotiroidismo congénito .
- Identificar el nivel de escolaridad de los pacientes con hipotiroidismo congénito y el nivel educativo de sus madres.
- Describir las secuelas atribuibles a hipotiroidismo congénito.
- Identificar el nivel intelectual de los pacientes con hipotiroidismo congénito.
- Determinar alteraciones neurológicas en el área motora.
- Conocer las alteraciones neurológicas en el área de inteligencia .
- Describir las alteraciones neurológicas en el área de memoria .
- Señalar las alteraciones neurológicas en el área de lenguaje .

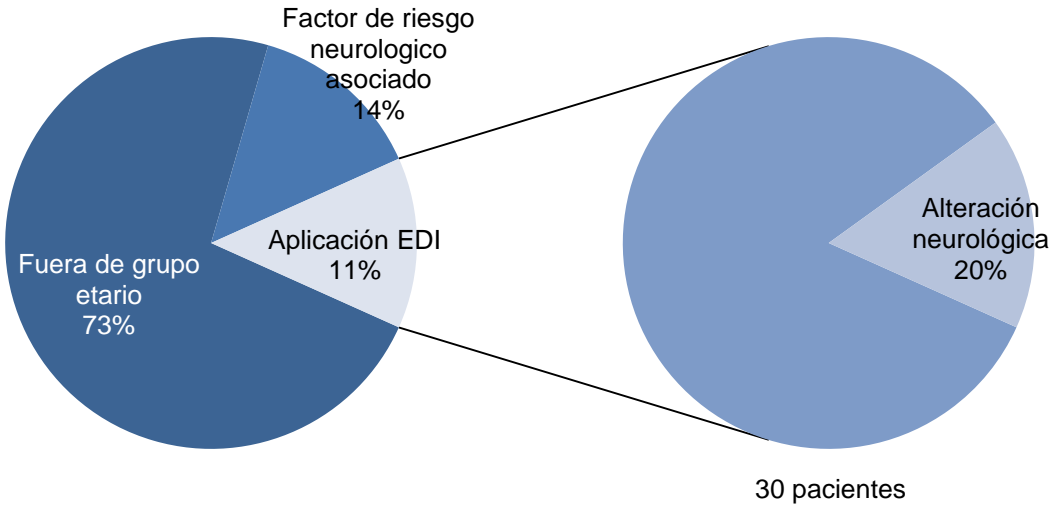
## RESULTADOS

Se revisaron un total de 262 expedientes clínicos de los cuales se excluyeron 232 por los siguientes motivos (Gráfica 1) :

- El 74% (195) : debido a que se encontraban fuera del grupo etario establecido para aplicación de prueba EDI , pérdida de seguimiento/afiliación al Instituto.
- El 14% (37) por factores de riesgo neurológico asociado:
  - asistencia a dos o menos consultas prenatales
  - presencia de sangrados
  - infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis
  - presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo
  - gestación menor a 34 semanas
  - peso del niño al nacer de 1500 g o menos
  - retardo en la respiración y circular de cordón a cuello durante el parto o cesárea
  - hospitalización del niño en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) al nacimiento o antes del primer mes de vida con duración mayor a cuatro días
  - madre menor a 16 años al momento del parto
  - síndrome de Down
  - epilepsia
  - enfermedad neurológica conocida

Tras detectar 30 expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión , se localizaron a los pacientes y tras obtener el consentimiento de sus familiares o tutores se aplicó la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI).

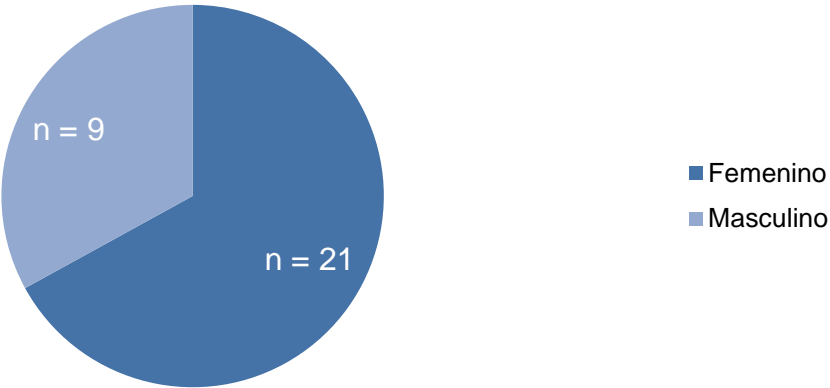
# Pacientes con hipotiroidismo congénito en quienes se aplicó prueba EDI



Grafica 1 . Población de estudio

Encontramos franco predominio de pacientes del sexo femenino correspondiente a mas de dos terceras partes del total de expedientes. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Población de estudio por género.



Los pacientes evaluados presentaron las siguientes características al momento del diagnóstico : (Tabla 1 ).

Tabla 1. Características al diagnóstico en pacientes con hipotiroidismo congénito

<b>Datos al diagnóstico</b>	
<b>Edad ( meses) <sup>a</sup></b>	1 (1, 4)
<b>TSH en tamiz neonatal (μUI/ml ) <sup>a</sup></b>	150 (109,500)
<b>TSH confirmatorio (mU/l) <sup>a</sup></b>	100 ( 34.3,495.7)
<b>T4L confirmatorio (ng/dL) <sup>b</sup></b>	.52 ± 0.34
<b>Edad inicio tratamiento ( meses) <sup>a</sup></b>	1 (1,2)
<b>Dosis de levotiroxina (mcg/kg/dia) <sup>a</sup></b>	10 (9.4,12)

<sup>a</sup> Valores presentados como mediana ( p 25,75)

<sup>b</sup> Valores son presentados como media±desviación estándar (D)

En cuanto a las características generales hallamos que la edad de los pacientes al momento de aplicar la prueba con una mediana de 2 (1,3), solo el 23% de los pacientes analizados reciben educación escolarizada y en la mayoría de ellos el cuidador primario era la madre, de las cuales el 47% cuenta con educación básica. En 23% de ellos se encontraron secuelas neurológicas (retraso psicomotor/ alteraciones del lenguaje) y el 80% no había recibido ningún tipo de rehabilitación (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales en pacientes con hipotiroidismo congénito .

<b>Características generales</b>		
<b>Edad actual ( años )</b>	<b>2 ( 1,3 )</b>	
<b>Escolaridad</b>		
<b>Ninguna</b>	23	77%
<b>Guardería</b>	3	10%
<b>Preescolar</b>	4	13%
<b>Nivel educativo de la madre</b>		
<b>Primaria</b>	1	3%
<b>Secundaria</b>	13	44%
<b>Preparatoria</b>	13	44%
<b>Licenciatura</b>	3	9%
<b>Características actuales</b>		
<b>Secuelas identificadas</b>		
<b>Si</b>	7	23%
<b>No</b>	23	77%
<b>Antecedente de rehabilitación</b>		
<b>Si</b>	6	20%
<b>No</b>	24	80%

<sup>a</sup> Valores presentados como mediana ( p 25,75)  
Valores expresados en frecuencia y porcentaje\*



De los 30 pacientes a quienes se realizó prueba EDI, detectamos 6 pacientes con alteración en el resultado de la prueba obteniendo al menos un área de la evaluación en amarillo; 4 de ellos en el área de lenguaje y 2 en el área de motricidad fina. A estos pacientes se les envió a valoración por neurología pediátrica, en la cual se registraron los siguientes resultados:

Tabla 3. Resultados de valoración por neurología pediátrica en pacientes con hipotiroidismo congénito y alteraciones neurológicas detectadas

No.	Resultado EDI	Hallazgo valoración neurología	Diagnostico neurológico	Intervención	Plan
1	Alteraciones en motricidad fina	Alteraciones en motricidad fina y gruesa	Hipotiroidismo + daño neurológico + trastorno del lenguaje	Terapia de lenguaje y seguimiento	Solicitud de EEG y TAC de cráneo
2	Alteraciones en motricidad fina	Alteraciones en motricidad fina y gruesa	Hipotiroidismo + retardo del desarrollo	Seguimiento	Solicitud EEG
3	Alteraciones en área de lenguaje	Retardo del lenguaje	Hipotiroidismo + retardo del lenguaje	Terapia de lenguaje	Rehabilitación
4	Alteraciones en área de lenguaje	Retardo del lenguaje	Hipotiroidismo + retardo del lenguaje	Terapia de lenguaje	Rehabilitación
5	Alteraciones en área de lenguaje	No coopero	Hipotiroidismo	Medicina preventiva	Medicina preventiva
6	Alteraciones en área de lenguaje	Retardo del lenguaje	Hipotiroidismo + retardo del lenguaje	Terapia de lenguaje	Rehabilitación

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la edad y dosis de inicio de tratamiento sustitutivo con las alteraciones neurológicas detectadas, lo que puede explicarse por el tamaño de nuestra muestra.

## DISCUSIÓN

El hipotiroidismo congénito afecta a 1 de cada 2000 recién nacidos y tiene efectos adversos sobre el desarrollo neurocognitivo si no se detecta y trata de manera temprana y eficaz.<sup>1</sup>

Hasta el 50% de los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan retraso en el neurodesarrollo que compromete la funcionalidad del paciente afectando su calidad de vida, además del gran impacto que representa para la sociedad.

Las alteraciones neurocognitivas observadas en los niños con HC identificados por el tamizaje neonatal dependen de factores modificables y no modificables. Dentro de los factores no modificables encontramos variables relacionadas con la gravedad del HC al momento del diagnóstico y la etiología del HC, factores socioculturales<sup>24</sup>, como la escolaridad de los padres (especialmente materna)<sup>25</sup> y ruralidad de las familias<sup>22</sup> determinan la presencia de alteraciones neurocognitivas en el seguimiento. En los factores modificables que influyen en el desarrollo cognitivo, se ha observado que la pesquisa y el inicio precoz del tratamiento, como la edad y dosis en que se inicia la terapia, así como la calidad del manejo posterior.<sup>29,30</sup>

Por lo anterior la evaluación del desarrollo psicomotor en forma sistemática en pacientes con HC es mandatoria para determinar en forma precoz alteraciones e intervenir de manera oportuna para disminuir las secuelas asociadas. Por ese motivo, consideramos relevante evaluar el desarrollo neurológico y cognitivo de nuestros pacientes con hipotiroidismo congénito, con el fin de implementar un tamizaje neurológico específico.

Para realizar la pesquisa de problemas en el desarrollo infantil, se debe hacer uso de herramientas que proveen una detección estructurada y óptima sin embargo, las pruebas más precisas pueden ser costosas, toman mucho tiempo y presentan la necesidad de personal calificado, lo que hace que su aplicación durante el seguimiento habitual de los pacientes no sea viable; en consecuencia, la evaluación del desarrollo tiende a establecerse de manera asistemática.

La prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) es una herramienta de tamizaje diseñada y validada en México para la detección temprana de problemas del neurodesarrollo en niños de 1 mes hasta 5 años 11 meses 29 días, organizado en 15 grupos de edad, utilizada en nuestro estudio para la evaluación neurológica.<sup>38-39</sup> Esta prueba debido a la facilidad y al poco tiempo que requiere para su aplicación resulta en una herramienta útil y fácilmente reproducible durante el seguimiento de nuestros pacientes.

Respecto a las alteraciones cognitivas observadas en nuestros pacientes, no encontramos relación entre la edad y dosis de inicio de tratamiento como factores modificadores del neurodesarrollo, aunque en 4 pacientes la edad de inicio fue de manera oportuna y solo en 1 de ellos se evidenció inicio tardío con dosis adecuada en todos los casos no hubo diferencia con el resto de los pacientes del grupo en quienes no se detectaron alteraciones con la prueba. Esto difiere de lo evidenciado por Jones y colaboradores<sup>31</sup> quienes observaron que se pueden lograr mejores resultados con el tratamiento inicial a una dosis temprana y elevada de levotiroxina (10 a 15 mcg/kg/día) para normalizar más rápidamente la función tiroidea en pacientes con hipotiroidismo congénito.

En este estudio no evidenciamos relación entre el nivel de educación materno y el resultado cognitivo entre los pacientes evaluados, en el 47% de ellos la madre, quien era la cuidadora primaria contaba con educación básica (en la mayoría de los casos nivel secundaria) mientras que el 44% nivel medio superior y solo el 9% licenciatura.

En cambio el estudio de *Nijat* y colaboradores en 2022<sup>22</sup> concluyó que, factores socioculturales como la escolaridad de los padres y la ruralidad de las familias determinan la presencia de alteraciones neurocognitivas en el seguimiento.

Hasta la fecha no encontramos estudios similares al nuestro donde se utilizara EDI como prueba validada de tamizaje neurológico para evaluar el nivel de neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito, por lo que no

contamos con información similar para comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Aunque es importante recalcar que el pronóstico de los niños con hipotiroidismo congénito generalmente es excelente siempre y cuando se inicie el tratamiento con levotiroxina en forma temprana y adecuada, ya que previene los déficits neurocognitivos graves y da como resultado una inteligencia global con un coeficiente intelectual normal. Sin embargo, en algunos pacientes pueden presentarse déficits leves en varios dominios, incluidos el desarrollo motor, las habilidades verbales, la atención y la memoria, a pesar del tratamiento posnatal óptimo, en particular los que nacen con concentraciones séricas muy bajas de T4.<sup>18-19</sup>

## CONCLUSIONES

- El hipotiroidismo congénito es una patología frecuente, cuya detección temprana es obligada para instaurar el tratamiento hormonal sustitutivo de forma correcta y oportuna con el fin de evitar repercusiones en el desarrollo neurológico.
- Algunos pacientes pueden presentar déficits leves en algunos dominios: desarrollo motor, habilidades verbales, atención y memoria; mismas que pueden identificarse con la aplicación de pruebas de escrutinio neurológico.
- La identificación de algún dominio neurológico alterado permite la intervención temprana para su abordaje y manejo, evitando secuelas en etapas posteriores de la vida.
- Con este estudio, iniciamos la aplicación de pruebas de tamizaje neurológico en nuestros pacientes con HC de forma sistemática. Además de que representa una área de oportunidad para futuras líneas de investigación .

**ANEXO:**




Dado que el archivo que contiene la evaluación es extremadamente pesado solo agregamos en link para acceder al mismo.

Manual para la Aplicación de la Prueba Evaluación del Desarrollo Infantil “EDI :  
<http://himfg.com.mx/descargas/documentos/EDI/ManualparaLaPruebadeEvaluaciondelDesarrolloInfantil-EDI.pdf>

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Nuñez A, Bedregal P, Becerra C. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Rev Med Chile* 2017; 145: 1579-1587.
- 2) Komur M, Ozen S, Okuyaz C, et al. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III. *Brain & development* 2013;35(5): 392-7. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2012.07.003>)
- 3) Foster J, López I. Human neurodevelopment: A continuous change process of an open and context-sensitive system. *Rev. Med. Clin. Condes - 2022; 33(4) 338-346*. (<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>)
- 4) Evans GW. Child development and the physical environment. *Annu Rev Psychol.* 2006;57:423-451. doi: 10.1146/annurev.psych.57.102904.190057.
- 5) Luna J, Hernández I, Rojas A, et al. Nutricional Status and Neurodevelopment in Early Childhood. *Rev Cubana Salud Pública.* 2018;44(4):169-185
- 6) Medina M, Caro I, Muñoz P. et al. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(3):565-73.
- 7) Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. *The Journal of endocrinology* 2011; 209 (1): 1-8.
- 8) Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2003; 13 (11): 1005-12.
- 9) Flores C, Coronado I, Ortega C. et al. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. *Perinatol Reprod Hum.* 2018;32(1):43-52 . (<https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.04.003>)
- 10) Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Maternal-Fetal &*

Neonatal Medicine. 2020; 1 : 1-7  
(<https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1838480>)

- 11) Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol.* 2004;61(3):285–298. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x>)
- 12) Wassner A. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs.* 2017 Aug;19(4):291-301. (<https://doi.org/10.1007/s40272-017-0238-0>)
- 13) Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. *Diario Oficial de la Federación*, 01/04/2016, México. 
- 14) Hinojosa MA, Vela M, Ibarra I, Cosío Farias AP. et al. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. *Acta Pediatr Mex.* 2018;SI(39):5S-13S.
- 15) Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, et al . Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4499–506.  (<https://doi.org/10.1210/jc.2013-2175>)
- 16) Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, et al. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr* 2014;144(6):747–52.  (<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.02.021>)
- 17) Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2):R67–77 . (<https://doi.org/10.1530/EJE-14-0777>)
- 18) Rodríguez A, Ruidibro B, Dulin E. Child with congenital hypothyroidism follow-up. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (2): 41- 48. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.258>)
- 19) Nijat V, Özgelen S, Cetinkaya S. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocr Met* 2014; 27(5-6): 485–489 (<https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0282>)
- 20) J Naafs, L Vendrig, J Limpens et al .Cognitive outcome in congenital central hypothyroidism: a systematic review with meta-analysis of individual patient



- data European Journal of Endocrinology (2020) 182, 351–361  
(<https://doi.org/10.1530/EJE-19-0874>)
- 21) Kempers M, Van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 919–924  
(<https://doi.org/10.1210/jc.2006-1538>)
- 22) Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, et al. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60 (2): 250-5
- 23) Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J* 2011; 58 (5): 355-61.
- 24) Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, et al. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999; 140 (5): 407-13.
- 25) Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 (9): 1611-34.
- 26) Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. *Paediatr Drugs* 2003; 5 (3): 141-9.
- 27) Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands:

- cognitive and motor outcome at 10 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (3): 919- 924
- 28) American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91 (6): 1203-9.
- 29) Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2002; 12 (1): 45-52.
- 30) Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, et al . Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *The Journal of pediatrics* 2004; 144 (6): 747-52.
- 31) Jones JH, Gellen B, Paterson WF, et al. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child* 2008; 93 (11): 940-904
- 32) Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 (1): 142-7.
- 33) Albert BB, Heather N, Derraik JG, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (9): 3663-70. [L SEP]
- 34) Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, et al . Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr* 2010; 74 (2): 114-20. [L SEP]
- 35) Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *The Journal of pediatrics* 1989; 114 (1): 63-8. [L SEP]
- 36) Bonnier C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain

development. *Acta Pediatr* 2008; 97 (7): 853-8. 

- 37) Romero, A. M., *Evaluation tools for neurodevelopmental research in early intervention* Nereida, M. *Revista Tesis Psicológica*, 2016; 11(2), 54-71.
- 38) Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual Complementario para la Aplicación de la Prueba Evaluación del Desarrollo Infantil EDI. México D.F.: Secretaría de Salud; 2013. 168p. Disponible en: [http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/EDI/Manual Complementario.pdf](http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/EDI/Manual%20Complementario.pdf)
- 39) Rizzoli A, Campos M, Velez V et al. Evaluación diagnóstica del nivel de desarrollo en niños identificados con riesgo de retraso mediante la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(6):397-408 . <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.11.005>