



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**"TAMIZAJE DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO MENORES DE 5 AÑOS"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

ADRIÁN EDUARDO CUENCA BRAVO

ASESORAS PRINCIPALES

DRA. ANA LAURA LÓPEZ BELTRÁN

DRA. ALEIDA DE JESÚS RIVERA HERNÁNDEZ

DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ

ASESOR METODOLÓGICO

DR. RICARDO GÓMEZ MATÍNEZ

GUADALAJARA, JAL. OCTUBRE 2021



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.



Dictamen de Aprobación

Lunes, 03 de mayo de 2021

Ref. 09-B5-61-2800/202100/

DRA. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN

DIVISION DE PEDIATRIA MEDICO QUIRURGICA, HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **TAMIZAJE DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO MENORES DE 5 AÑOS**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación, Comité de Bioseguridad y del Comité de Investigaciones del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2021-785-046.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una re aprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité Nacional de Investigación Científica

Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2021-041

IMSS

ENTIDAD V SOLIDARIDAD SOCIAL

V° pino Elvira "E" de la Unidad de Investigación en Ciencias de la Salud, Av. Cuatrecasas 530 Col. Doctores México DF 06702 55216996 ext. 21211 imss@imss.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Antes que nada Gracias a Dios por su gran amor y apoyo, por iluminarme en mi camino a cada instante y orientarme a la profesión más noble que pueda existir.

A mis padres Daniel y Adriana por su apoyo incondicional, por hacerme un hombre de bien y brindarme la educación que al momento he cumplido.

A mis hermanos Daniel y Mauricio por su apoyo y ser una guía en mi camino.

A mis queridas asesoras tanto del Centro Médico Nacional de Occidente y del Centro Médico Nacional Siglo XXI por creer en este proyecto hasta el final, orientarme y apoyarme para el cumplimiento de esta tesis profesional.

A mis amigos Pediatras y Endocrinólogos Pediatras por ser una inspiración y apoyo en mi vida. Especialmente a mis Hermanos Jarochos, a los de CDMX y GDL.

A mis pacientes “los niños” por ser mi mayor inspiración y la razón de mi profesión “la Pediatría” por siempre la mejor especialidad, la más noble.

INVESTIGADORES

- **Investigador Responsable**

Nombre: Dra. Ana Laura López Beltrán

Matrícula: 99262923

Cargo: Medico Adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica

Adscripción: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Contacto: Tel: 3316052031 **Correo:** analau78@hotmail.com

- **Investigadores Asociados**

Nombre: Adrián Eduardo Cuenca Bravo

Matrícula: 97310599

Cargo: Residente Subespecialidad Endocrinología Pediátrica

Adscripción: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

Residente de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional de Occidente.

Contacto: Tel: 3315118926 **Correo:** adriancuenca92@gmail.com

Nombre: Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández

Matrícula: 11157054

Cargo: Medico Adscrita al servicio de Endocrinología Pediátrica

Adscripción: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Contacto: 5529394240 **Correo:** riha0306@yahoo.com.mx

Nombre: Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Adscripción: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Unidad de Investigación Médica en Nutrición, UMAE. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Contacto: 5554194513 **Correo:** zuritajn@hotmail.com

ÍNDICE

Resumen.....	Pag. 6
Marco Teórico.....	Pag. 7
Antecedentes.....	Pag. 20
Justificación.....	Pag. 23
Planteamiento del problema.....	Pag. 24
Pregunta de investigación.....	Pag. 25
Objetivos.....	Pag. 26
Hipótesis.....	Pag. 27
Metodología.....	Pag. 28
Descripción general del estudio.....	Pag. 30
Variables de estudio.....	Pag. 31
Consideraciones éticas.....	Pag. 33
Resultados.....	Pag. 35
Discusión.....	Pag. 44
Conclusiones.....	Pag. 47
Cronograma de Actividades.....	Pag. 48
Bibliografía.....	Pag. 49
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	Pag. 52
Anexo 2. Formato de aplicación de prueba EDI	Pag. 54
Anexo 3. Carta de consentimiento informado....	Pag. 56

RESÚMEN

Introducción: En la actualidad el Hipotiroidismo congénito aún es considerado como una de las principales causas de alteraciones cognitivas y/o retraso psicomotor en la infancia siendo este totalmente prevenible. Su detección oportuna es de vital importancia ya que el desarrollo cerebral durante los primeros 3 años de vida es dependiente de hormonas tiroideas participando en la mielinización del Sistema Nervioso Central, así como el inicio del tratamiento hormonal temprano evita alteraciones a nivel del neurodesarrollo. Gracias al tamiz metabólico se detectan los pacientes antes de que los signos y síntomas clásicos del hipotiroidismo congénito puedan ser identificados reduciendo de esta manera importante el compromiso neurológico, sin embargo no siempre esto llega a ser así diagnosticándose e instaurándose el tratamiento de manera tardía. Es importante dar seguimiento a estos pacientes así como realizar evaluaciones subsecuentes del neurodesarrollo mediante pruebas validadas con la finalidad de detección oportuna de alteraciones a dicho nivel y de esta manera evitar mayor progresión en el retraso del neurodesarrollo.

Objetivo: Determinar la frecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes pediátricos menores de 5 años con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito mediante la prueba de tamizaje de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI)

Metodología: Diseño de estudio: observacional, descriptivo.

Muestra: Pacientes pediátricos del sexo masculino y femenino de 1 mes a 5 años de edad con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en tratamiento con levotiroxina y en seguimiento por Endocrinología Pediátrica en los Hospitales de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico Nacional de Occidente

Análisis: El protocolo de investigación se realizará de manera conjunta por los Hospitales de Pediatría del CMN Siglo XXI y CMNO consistiendo en 2 fases la primera en reclutar a pacientes pediátricos con el diagnóstico confirmatorio de hipotiroidismo congénito entre 1 mes y 5 años de edad adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica por ambos hospitales a los cuales se les invitará a participar en el estudio con el objetivo de identificar alteraciones en el neurodesarrollo; en la primera fase se captarán pacientes e información del expediente como TSH en tamiz neonatal, si se realizó confirmación diagnóstica con perfil tiroideo así como la edad de inicio de tratamiento hormonal con levotiroxina y aquellos que cumplan con los criterios de inclusión seguirán con la segunda fase en la cual se les realizará una prueba validada de valoración del neurodesarrollo hecha en México siendo la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) de acuerdo a su rango de edad, identificando alteraciones del neurodesarrollo para de esta manera tomar medidas oportunas con el fin de evitar mayor progresión de dichas alteraciones o manejo multidisciplinario. Se realizará el análisis de datos por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Variables cualitativas se presentarán como frecuencias simples y porcentajes así como las variables cuantitativas se identificará el tipo de distribución y de acuerdo a esto se presentarán como mediana y desviación estándar o mediana y valor mínimo y máximo. En México el inicio de la levotiroxina se realiza por lo menos al día 30 de vida, y ante esto, consideramos que el porcentaje de alteraciones en el neurodesarrollo será mayor a estudios realizados a nivel internacional esperando que sea del 15%. **Muestra:** de acuerdo a programa estadístico STATA la muestra requerida es de n= 86 pacientes.

TAMIZAJE DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO MENORES DE 5 AÑOS

• MARCO TEÓRICO

En la actualidad el Hipotiroidismo congénito aún es considerado como una de las principales causas de alteraciones cognitivas y/o retraso psicomotor en la infancia siendo este totalmente prevenible [1]. Se trata de una enfermedad de la infancia presente al nacimiento, adquirida durante el desarrollo intrauterino resultado de un desorden metabólico generado por disminución de la actividad biológica de hormonas tiroideas, siendo esta ocasionada por una producción deficiente, resistencia a la acción de las mismas en los órganos blancos o bien ya sea por alteraciones en su transporte [2]. Dichos aspectos son de vital importancia ya que el desarrollo cerebral durante los primeros 3 años de vida es dependiente de hormonas tiroideas participando en mielinización del Sistema Nervioso Central, por lo cual radica la importancia de la detección oportuna de dicho padecimiento para inicio temprano de suplemento hormonal como base del tratamiento y de esta manera evitar alteraciones cognitivas. Gracias a la pesquisa neonatal como parte de los programas de salud pública más difundidos se ha logrado revertir consecuencias fatales e irreversibles en dichos pacientes ya que dichas alteraciones se presentan inmediatamente después del nacimiento siendo detectado el padecimiento por tamizaje antes de que los signos y síntomas clásicos del hipotiroidismo congénito puedan ser identificados [1]. De igual manera gracias a estos programas de tamizaje neonatal se ha logrado reducir de manera importante el compromiso neurológico en pacientes con hipotiroidismo congénito estimando que a nivel mundial el hipotiroidismo congénito afecta al 7% de la población general y a 5% de la población infantil [2]. En cuanto a su clasificación del hipotiroidismo congénito lo podemos clasificar genéticamente de tipo esporádico y hereditario, siendo el 85% de casos de tipo esporádico y el resto de tipo hereditario; de acuerdo a la localización anatómica lo podemos clasificar en primario, central y periférico [3]. A partir de los años 60's se menciona los inicios del desarrollo de una de las pruebas más efectivas para ser aplicada a todos los recién nacidos denominada "Tamiz neonatal" [4] iniciando formalmente en nuestro país en 1988 de manera obligatoria según la NOM-007 [5], sin embargo se reporta la presencia del 10% aproximado de los niños diagnosticados por tamizaje que aun así requerirá de educación especial [1], por lo que es importante aparte de instaurar el manejo temprano, siendo dentro de las dos primeras semanas de vida para así de esta manera evitar alteraciones a nivel neurológico [6], se debe continuar de igual manera con evaluaciones subsecuentes del desarrollo psicomotor en estos pacientes evaluando las diversas áreas del neurodesarrollo que se pudieran verse afectadas por la patología de base.

• EPIDEMIOLOGÍA

En cuanto a la epidemiología del Hipotiroidismo Congénito se reportan variaciones de la misma a nivel global [7, 8]. La incidencia generalmente varía de la región geográfica, etnicidad, diferencias históricas, culturales, sociales, frecuencia de deficiencia de yodo en la población, período de estudio, metodología empleada para el tamizaje neonatal e intervención del medio ambiente, así como las concentraciones de hormonas seleccionadas como puntos de corte para el diagnóstico, que en conjunto manifiestan diferencias en las tasas de hipotiroidismo congénito [2, 7, 9]. Gracias a la intervención de las pruebas de tamizaje empleadas se ha dado a conocer con mayor exactitud las tasas de prevalencia del hipotiroidismo congénito con el reporte de una variación de 1:3,000 a 1:4,000 de recién nacidos vivos [2; 7]. De acuerdo a los estudios realizados se reporta a nivel mundial rangos aproximados de incidencia de 1:1,200 en India; 1:2,380 en China y Vietnam;

1:1,600 en niños Hispánicos; 1:3533 niños blancos no hispanos; 1:11,000 en niños de raza negra no hispanos [7]; en los caucásicos europeos 1:6,000 a 1:7,000; España 1:2,468; Japón 1:7,700; en Estados Unidos la incidencia reportada es de 1:3,000. En México se reporta una incidencia de 1:2,800 de recién nacidos vivos [2]. La incidencia más alta reportada es de 1:581 reportada en la provincia de Markazien Irán siendo como causa probable alta frecuencia de consanguinidad en dicha región, así como mayor incidencia de errores innatos autosómicos recesivos de la síntesis de la hormona tiroidea [7]. Otro de los aspectos relevantes que se han observado es la presencia de mayor incidencia en embarazos múltiples, llegando a tener las siguientes cifras 1:900 en nacimientos de gemelos y 1:600 en nacimientos múltiples [7].

En los últimos años ha habido un aumento en la incidencia de hipotiroidismo congénito esto gracias a los programas de tamizaje empleados, comparando cifras de 1:4,000 en los años 70 a 1:2,000 en el 2010; probable secundario de igual manera a la reducción de los valores de corte de TSH en los programas de detección basados en TSH así como cambios en la demografía geográfica donde en los se han reportado mayor nacimiento en regiones con mayor tasa de incidencia, no tanto por mayor aumento de la patología como tal [7].

En México se estima la prevalencia de 1: 2,417 recién nacidos, siendo el estado de Quintana Roo con mayor prevalencia 1:1230 y el estado de Sinaloa reportando menor la menos prevalencia con una cifra de 1: 16,120 estando mayormente relacionado con la deficiencia de yodo, más que con las características étnicas poblacionales. En cuanto a la prevalencia por sexo en México como a nivel mundial se reporta más frecuentemente en el sexo femenino en una relación de 2:1 [2]; en estudios realizados se refiere esta mayor proporción hacia el sexo femenino en casos de ectopia tiroidea y menos en casos secundarios a agenesia [7].

- **ETIOLOGÍA**

Al hablar de etiología aproximadamente el 85% de los casos confirmados de hipotiroidismo congénito son de tipo esporádicos y en este rubro la mayoría causados por disgenesia tiroidea. El otro 15% es de etiología hereditaria, la mayoría es causado por algún error innato de la síntesis de hormona tiroidea (dishormonogénesis) siendo las disgenesias familiares representantes aproximadamente el 2%; los defectos más comunes se localiza en el gen de la tiroglobulina, tiroperoxidasa, transportador de Na-I [2, 6]; cabe mencionar que algunos de estos desordenes se manifiestan después del periodo neonatal denominados “Hipotiroidismo Congénito de inicio tardío” generalmente causado por error innato de la tiroides [7, 10]. De igual manera el hipotiroidismo congénito se asocia a diversos síndromes como el Síndrome de Down [9]. Otra de las formas hereditarias es por insensibilidad parcial a las Hormonas tiroideas reportándose 2 grupos las localizadas a nivel de la membrana celular y el otro grupo presentando alteraciones a nivel de los receptores, siendo las más comunes en el receptor β , también hay reporte de casos con alteraciones a nivel del metabolismo de las hormonas tiroideas [6]

Como ya se mencionó anteriormente la disgenesia tiroidea es la causa más frecuente de Hipotiroidismo Congénito permanente generado por alteraciones durante la formación glandular en la embriogénesis. En este grupo se encuentra la tiroides ectópica (30-35%) con localización más frecuente en la base de la lengua, siguiendo con la agenesia tiroidea (35-45%) e hipoplasia tiroidea (5%) En México de los casos detectados el 57% es secundario a ectopia tiroidea, 36% por agenesia tiroidea, 7% por dishormonogénesis e hipoplasia tiroidea en un 5% [2, 6]. De acuerdo a lo anterior y a que el hipotiroidismo congénito puede ser de tipo permanente o transitorio cuya frecuencia es de 1:11,000-12,000 por lo que siempre se tendrá que reevaluar a los pacientes a los 3 años de

edad. Se reporta aproximadamente que el 47% permaneció con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito [2, 9].

El hipotiroidismo congénito central aislado es caracterizado por la presencia de deficiencia de la hormona liberadora de tiroides o tirotropina (TSH) o combinado con presencia de deficiencia de hormonas hipofisarias con una frecuencia de 1:16,000 o 100,000 recién nacidos vivos [6]. Dentro de las causas etiológicas es importante descartar entidades diferenciales como es el caso de la Hipotiroxinemia transitoria, la Hipertirotropinemia transitoria o el Hipotiroidismo primario transitorio las cuales pueden ser causas siendo generalmente de tipo transitorio y en antecedentes de prematurez, madre hipo o hipertiroidea, ingesta materna de antitiroideos, deficiencia o ausencia de yodo; aunque en algunos casos se otorga manejo hormonal momentáneo siendo necesario la revaloración de igual manera a los 3 años de edad. [9, 6].

- **CLASIFICACIÓN**

De acuerdo a la etiología y lo comentado anteriormente el hipotiroidismo congénito se clasifica de acuerdo a su localización a su vez se divide en esporádico o hereditario así como por el tiempo de evolución éste puede ser transitorio o permanente [2].

- ❖ Hipotiroidismo congénito primario: se trata cuando hay una alteración primaria de la glándula siendo éste el de mayor prevalencia en el mundo, cabe mencionar se encuentra un eje hipotálamo-hipófisis íntegro. De aquí se deriva la siguiente clasificación: Permanente en el caso de las disgenesias tiroideas y el transitorio secundario a causas iatrogénicas, inmunológicas y deficiencia de yodo [2].
- ❖ Hipotiroidismo congénito central: aquí la alteración principal es a nivel de hipófisis con deficiencia de TSH siendo de tipo secundario o terciario cuando la afección es a nivel de Hipotálamo dividiéndose de igual manera en permanente como en la deficiencia aislada de TSH así como el panhipopituitarismo y transitorio como es el caso de la prematurez, madre con hipotiroidismo. [2]
- ❖ Hipotiroidismo congénito periférico: presencia de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas por los tejidos diana, así como defectos del transporte y metabolismo de las mismas. [2]

- **CUADRO CLÍNICO**

Los recién nacidos con hipotiroidismo congénito en su gran mayoría se manifiestan de manera asintomática en un 95% aproximadamente, el 5% se detecta por clínica en el primer mes de vida. Los síntomas pueden presentarse desde muy sutiles como es el caso de la apertura de la fontanela posterior >0.5cm generalmente por el paso de hormonas maternas a nivel placentario durante el desarrollo neurológico fetal, [6, 11] hasta síntomas muy clásicos como presencia de llanto ronco, hernia umbilical, macroglosia entre otros aspectos clínicos [6]; como se había comentado anteriormente es de vital importancia la detección de esta patología ya que cada día de no instaurado el tratamiento genera alteraciones en el neurodesarrollo de tipo irreversible. Es importante como clínicos sospechar en esta entidad por las complicaciones posibles así como se estima que aproximadamente el 25% de los recién nacidos nacen en países que no cuentan con programas de tamizaje neonatal [11, 12, 13].

En cuanto a los signos y síntomas más característicos los podemos clasificar al nacimiento, manifestaciones precoces y manifestaciones tardías. Al nacimiento el síntoma principal es la

presencia de embarazo prolongado siendo los signos como macrosomía, generalmente la longitud y el peso están dentro de rangos normales aunque es probable encontrar la presencia de peso por arriba de percentil normal secundario a mixedema [7, 10], hipotermia transitoria, fontanela posterior amplia >5mm, presencia de bocio el cual nos habla de etiología de tipo dishormonogénesis. En cuanto a las manifestaciones precoces los principales síntomas son la hipoactividad, somnolencia, dificultad a la alimentación, alteraciones respiratorias; dentro de los signos precoces serían mal incremento ponderal, distensión abdominal, constipación, ictericia prolongada >3 días persistiendo hasta más de 2 semanas. Las manifestaciones tardías están mal incremento ponderal, piel y anexos secos, hernia umbilical, macroglosia, mixedema, llanto ronco, retraso del desarrollo psicomotor, así como presencia de edema, fascies tosca, piel moteada, bradicardia con reporte de hasta un 50% con presencia de bradicardia fetal [7], estreñimiento. La presencia de manifestaciones clínicas al nacimiento y datos de un núcleo de osificación distal del fémur ausente o menor de 3mm de diámetro es sugestivo de hipotiroidismo severo así como representa reflejo de afección tanto materna como fetal [9]. Estudios realizados demuestran que el 70% se diagnóstica durante el primer año de vida, otros estudios demuestran que el 55.4% fueron diagnosticados después de los 2 años siendo la edad media a los 49 meses [9, 11] aunque estos datos dependen de la población en donde se realizaron y de los métodos de tamizaje.

La clínica al nacimiento se ha visto influenciada por los niveles de T4 total ya que en paciente por arriba del nivel de corte de T4 total de 30nmol/L presentan mayor expresión de los síntomas aunado a mayor asociación de complicaciones perinatales, así como mayor prevalencia de asociación de malformaciones congénitas entre un 7-23% siendo las cardiopatías congénitas las de mayor asociación [11]. Otras malformaciones extratiroides asociadas es la presencia de paladar hendido, displasia de cadera, malformaciones genitourinarias, digestivas, oftalmológicas y neurológicas [9] por lo que es de vital importancia realizar valoraciones enfocadas en tamizaje de alteraciones en el desarrollo psicomotor. Existen algunos clínicos de hipotiroidismo como el diseñado por "Letarte et al" otorgando puntuación a signos y síntomas considerando patológica y sugestiva de hipotiroidismo congénito una puntuación superior a 4 puntos. En el hipotiroidismo transitorio se han descrito mayor incidencia de malformaciones congénitas asociadas en un 14.8% a diferencia del hipotiroidismo permanente en un 5.4%, en relación a patología cardíaca se ha visto una relación de 5.7 frente a 1.8% y patología no cardíaca 6.8 frente a 2.7% [14].

Pacientes con hipotiroidismo de tipo central presentaran manifestaciones clínicas relacionadas a otras carencias hormonales hipofisarias con alteraciones como hipoglucemia, micropene, criptorquidia y menos común diabetes insípida por disminución de vasopresina [7, 15]

- **FACTORES DE RIESGO**

En el hipotiroidismo congénito los factores de riesgo son de tipo multifactoriales, es decir, se involucran factores genéticos, microambiente y macroambiente. Dentro de los factores maternos se encuentra la presencia de nivel socioeconómico y educativo bajo, desnutrición, deficiencia de yodo, edad <16 y >38 años, antecedente de ingesta farmacológica de sustancias que intervienen en la absorción de la tiroxina, así como embarazo múltiple, aborto de repetición, presencia de consanguinidad, enfermedades de tipo autoinmune, bocio en la madre, anemia materna leve, antecedente de trisomía 21, errores innatos del metabolismo, exposición a pesticidas [2]; de igual manera se han reportado estudios en los que el antecedente de preeclampsia y sobrepeso materno fueron los antecedentes más importantes así como el hipotiroidismo materno [16]. Otros factores como un peso menor a 2.500 kgs o mayor a 3.500 kgs al nacimiento, prematuridad,

exposición de yodo en periodo perinatal, sexo femenino, entre otros fueron detectados en pacientes con hipotiroidismo congénito [2].

- **DIAGNÓSTICO**

Hablar de diagnóstico es hablar de las 2 etapas principales para el mismo, en el cuál de primera instancia se incluye la prueba de tamizaje para detección de recién nacidos con sospecha de hipotiroidismo congénito por lo cual es de vital importancia que todos los países cuentan con un programa de detección oportuna de este padecimiento. La segunda parte es la confirmación del diagnóstico con toma de perfil hormonal, es decir, TSH y T4 total o libre. Cuando se tiene la sospecha clínica alta del padecimiento es importante el inicio del manejo con levotiroxina para de esta manera disminuir alteraciones a nivel del neurodesarrollo, en caso de ser normal el reporte oficial de laboratorios se tendrá que suspender dicho manejo [6]. Una vez que se tiene el diagnóstico de certeza se pueden realizar otros estudios de gabinete como captación y exploración con radionúclidos de la tiroides, ecografía, tiroglobulina sérica, pruebas para autoanticuerpos tiroideos o excreción de yodo en la orina los cuales orientan a la causa etiológica, una yoduria elevada superior a 200ug/l nos sugiere exceso de yodo con bloqueo de la función tiroidea.

Otros estudios no imprescindibles son potenciales auditivos evocados ya que varios síndromes se asocian con sordera y dishomonogénesis (Síndrome de Pendred, síndrome de Hollander) así como por alta asociación a alteraciones cardíacas en importante la realización de un estudio cardiológico. Es importante esclarecer que el diagnóstico definitivo se podrá esclarecer en muchos casos hasta los 3 años de vida y en otros generalmente en los de tipo transitorio quedará duda en cuanto a la etiología [12]

- **TAMIZ NEONATAL**

Desde principios de los años 70 se estableció una prueba de tamizaje neonatal para detección de hipotiroidismo congénito el cuál hasta la fecha se emplea de manera obligatoria en diversos países, sin embargo aún hay países que no cuentan con sistemas de tamizaje neonatal. A nivel mundial 37 millones de niños (29%) son diagnosticados, detectando anualmente la cantidad de 12,000 niños con hipotiroidismo congénito al año [7, 17].

El tamizaje neonatal se realiza mediante la toma de sangre obtenida del talón o en dado caso en cordón umbilical al nacimiento utilizando papel filtro tendiendo que ser realizado de preferencia dentro de las 2 a 5 días de vida extrauterina. La hormona TSH se realiza mediante pruebas de ELISA o por fluoroimmunoensayo (DELFA) en los cuales se considera positivo si es mayor o igual a 10uU/ml [4].

Es la prueba de tamizaje diagnóstico de primera instancia y de fundamental importancia el cuál desde finales de los años 60 e inicios de los años 70 es utilizado en nuestro país. Se estima que de los 130 millones de bebés, se examinan 37 millones (29%) siendo detectados 12,000 bebés con hipotiroidismo congénito anualmente [7, 18] lo cual nos habla de la incidencia significativa a pesar de realizarse esta prueba de tamizaje en menos del 30% de los recién nacidos vivos. Esta prueba consiste en la toma de sangre de talón colocándose en un papel filtro siendo lo ideal a los 2-5 días de vida extrauterina en recién nacidos de término, con reporte de una sensibilidad del 97/100% y especificidad del 98/100% [2, 6] siendo una de las pruebas más confiables para la sospecha diagnóstica. Hay varias técnicas algunos miden Tiroxina (T4) en sangre y de acuerdo al resultado se toma TSH, otro es el ensayo inicial con TSH por último el ensayo simultáneo con T4 y TSH. En México principalmente se realiza el tamizaje con medición de TSH por medio de ELISA siendo el

punto de corte mayor o igual a 10 uU/ml para considerarse positivo, es importante recalcar que para esta prueba existen falsos negativos como es en el caso de Hipotiroidismo congénito central, así como las cifras pueden ser modificadas por ciertos factores como lo es el valor total de Hematocrito siendo importante para casos con resultados en rangos limítrofes, también habrá que ajustarse los resultados a la edad del paciente para evitar falsos negativos [6, 7]. En el caso de los prematuros se requiere mayor vigilancia debido a los cambios fisiológicos tiroideos siendo este grupo etario detectado con mayor falsos positivos [7] aconsejándose la toma del tamiz en el día 7 de vida extrauterina teniéndose que repetir el tamiz neonatal a las 2 semanas de vida extrauterina o a las 36 SDG corregidas en prematuros extremos y de muy bajo peso al nacer [6, 19]

La prueba definitiva consiste en la determinación sérica de TSH y tiroxina total (T4t) o tiroxina libre en caso sospechoso por tamiz siendo la prueba positiva cuando la TSH es alta y la T4 o T4 libre baja para los rangos normales o dicho de otra manera TSH > de 4.0mU/l, T4 libre menor de 0.8ug/dl Tiroxina total <4ug/dl [2, 6]. Hay que tomar en cuenta de igual manera los falsos negativos como lo es en la elevación tardía de TSH como en paciente con bajo peso al nacer, enfermedades concomitantes, o les fueron aplicados esteroides a dosis altas en los primeros meses de vida o bien se trate de un hipotiroidismo secundario o terciario o disminución paulatina de la función tiroidea en los primeros meses de vida, así como algunos casos de ectopia tiroidea o síndrome de Down. En México se utiliza principalmente la medición primaria de TSH teniendo como ventajas ser de bajo costo, muy sensible y detectar el hipotiroidismo subclínico aunque una de las principales desventajas como ya lo habíamos comentado anteriormente es no detectar la presencia de hipotiroidismo de origen central [2]. Una concentración de TSH >40mU/l o mayor a 20mU/l acompañada de T4 menor a 5 picogramos por decilitro son 100% específicos para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito permanente, ameritando el inicio inmediato y de calidad urgente el tratamiento. Existen estudios adicionales sugestivos pero no diagnósticos de hipotiroidismo congénito como lo es la Rx lateral de rodilla para evaluación de la ausencia de núcleo distal del fémur y el proximal de la tibia sugiriendo agenesia tiroidea y una deficiencia hormonal *in útero*. El gammagrama es uno de los estudios más valiosos para evaluar las características anatómicas del tejido tiroideo de preferencia observando el nivel de captación. El USG de tiroides es considerada una herramienta útil predominantemente para evaluar la anatomía del tejido tiroides en niños de tres años de edad o más, sin embargo es operador dependiente por lo que habrá que relacionarse con otros datos clínicos y de gabinete [6]. En general estos estudios no son recomendados de manera rutinaria por no modificar el tratamiento.

Es de vital importancia la detección oportuna de Hipotiroidismo Congénito mediante estos métodos de tamizaje neonatal, debiéndose lograr el diagnóstico dentro de los primeros 12 días de vida e iniciar el tratamiento antes de los 15 días de vida [2].

- **Diagnósticos diferenciales**

Habrá que diferenciar el Hipotiroidismo Congénito de entidades que asemejen al mixedema como es la mucopolisacaridosis 1 y 2, la gangliosidosis, así como múltiples síndromes genéticos como Beckwith Wiedemann, Albright, Síndrome de Down los cuales cursan con fascies semejante a la de paciente con Hipotiroidismo Congénito [2]

- **Tratamiento**

El pilar del tratamiento consiste en la administración de Levotiroxina por vía oral, la cual debe iniciarse dentro de las primeras 2-4 semanas evitando sobre todo alteraciones y consecuencias irreversibles en el neurodesarrollo. El objetivo principal será asegurar el adecuado crecimiento y desarrollo neurosensorial normal ya que la prevalencia del déficit auditivo es unas 10 veces mayor en niños con hipotiroidismo congénito, recomendándose realizar pruebas destinadas a la detección precoz de la pérdida auditiva durante los 2 primeros meses de vida y no más tarde de los 3 meses con el objetivo de evitar alteraciones con el desarrollo del lenguaje [6; Art 5] ya que una de las principales alteraciones observadas en el neurodesarrollo de los pacientes con hipotiroidismo congénito.

El tratamiento consiste en normalizar de la manera más pronta y rápida posible los niveles de T4 libre o T4 total y de TSH evitando alteraciones irreversibles en el neurodesarrollo. En caso de que el Hipotiroidismo Congénito se sospeche sea transitorio (aproximadamente entre el 20-35% de los casos) deberá de continuarse con el tratamiento a base de levotiroxina hasta alrededor de los 3 años de vida para ser reevaluado y descartar esta posibilidad y en caso de confirmarse el diagnóstico el tratamiento deberá continuarse de por vida sin suspensión alguna con evaluaciones multidisciplinarias de control y seguimiento clínico incluyendo la somatometría como lo es peso, talla, perímetro cefálico en búsqueda de signos y síntomas que puedan sugerir hipo o híper sobredosificación,[2, 6] así como evaluaciones del neurodesarrollo de estos paciente en búsqueda de focos rojos o alteraciones a dicho nivel. El intervalo máximo de los controles clínicos no deberá ser superior a los 6 meses [2].

Dentro de los objetivos principales del tratamiento será mantener la T4 libre o T4 total por arriba de la mitad superior normal durante el primer año de vida, siendo los valores objetivos durante el primer año 10-16mg/dl (130 a 206 nmol/L) y para T4 libre son de 1.4 a 2.3 ng/dl y la TSH deberá mantenerse en niveles menores de 5uU/L principalmente entre 0.5 y 2mU/L a partir del primer mes de tratamiento. [6, 9, 20]

El pilar del tratamiento por excelencia es la Levotiroxina siendo la dosis recomendada por la Academia Americana de Pediatría y por la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica es de 10-15ug/kg/día siendo aproximadamente 50ug/día durante el primer mes de vida tendiéndose que ajustar la misma a resultados del perfil tiroideo[6]. El seguimiento al inicio de la terapéutica se aconseja a las 48 horas, una revisión a los 15 días de iniciada la terapia, continuando con revisiones mensuales hasta los 6 meses de edad, cada 2 meses hasta el año de edad, cada 3-4 meses hasta los 3 años. En caso de ajuste de dosificación debe realizarse confirmación analítica 4 semanas posteriores al ajuste del medicamento [21]. Es importante varias condiciones relacionadas a la ingesta de la levotiroxina como lo es el ayuno previo al menos 30 minutos previo a ingesta alimentaria, así como tener en cuenta medicamentos que pudieran alterar la absorción de la misma [6]

En pacientes recién nacidos y lactantes principalmente es importante mantener niveles de T4L en rangos normales-altos y de TSH en rangos normal-inferior ya que concentraciones séricas de T4 menores a 10ug/dl en el primer año de vida aunado a TSH mayor de 15uU/L se ha visto mayor relación con un coeficiente intelectual menor a los 7-8 años de vida, así como también es importante vigilar datos de sobredosificación ya que pueden desarrollar hiperactividad, déficit de atención y tendencia a la agresión, así como craneosinostosis [6, 9, 21]

- **Reevaluación diagnóstica y seguimiento**

A partir de los 3 años de edad, una vez completado el desarrollo neurológico se procede a realizar una reevaluación diagnóstica en los pacientes con hipotiroidismo congénito para la distinción entre hipotiroidismo congénito de tipo permanente o transitorio, por lo que se debe suspender 30 días previos la medicación con levotiroxina; en caso de presentar TSH > 15mUI/ml el hipotiroidismo congénito es clasificado en permanente por lo que se restablece el tratamiento previamente indicado. Si la función tiroidea permanece normal o en valores de TSH 5-10mUI/ml siendo un hipotiroidismo subclínico se aconseja mantener valoraciones analíticas periódicas [21]

El seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito puede ser llevado por Pediatras, pero es aconsejado valoración por el endocrinólogo pediatra sobre todo a los menores de 3 años, así como pacientes con difícil control o normalización de los valores a pesar del tratamiento empleado. Paciente con hipotiroidismo congénito tiene mayor riesgo de sobrepeso, obesidad y complicaciones metabólicas, aunado al riesgo elevado de malformaciones cardíacas congénitas y mayor riesgo cardiovascular en adultos jóvenes, así como alteración en la mineralización ósea [5, 6].

En cuanto a la transición hacia la edad adulta, como ya habíamos comentado previamente se requiere de control y seguimiento estrecho se menciona que se dé hasta que finalice la pubertad y se alcance la talla final, se habla que sólo el 70% de los adultos con hipotiroidismo congénito realizan un adecuado control de su tratamiento, lo cual es de mayor alarma en mujeres en edad reproductiva donde aumentan la demanda de hormonas tiroideas para un neurodesarrollo adecuado de los bebés. [12]

- **Pronóstico**

En general el pronóstico para esta patología es bueno siempre y cuando haya sido detectado de manera precoz e iniciado el tratamiento lo más temprano posible ya que el desarrollo neurológico en estos paciente dependerá de la edad de inicio del tratamiento no presentando secuelas si el tratamiento se inicia dentro de las primeras 2 semanas de VEU [6].

En la actualidad de acuerdo a diversos estudios se ha observado una relación inversamente proporcional entre el coeficiente intelectual y la edad de inicio del tratamiento presentando menor coeficiente intelectual en inicio de tratamiento tardío en los paciente con hipotiroidismo congénito, por lo que es de vital importancia el inicio dentro de las primeras 24 horas ante la presencia de un tamiz positivo a pesar de no disponer con el resultado de perfil tiroideo [6].

En estos pacientes es necesario seguimiento constante como lo mencionamos anteriormente con consultas de control de tipo multidisciplinario haciendo énfasis en monitorización de control de talla, peso, evaluaciones del neurodesarrollo principalmente así como valoraciones por los diferentes equipos multidisciplinarios entre ellos rehabilitación la cual se aconseja iniciarla desde etapas tempranas [6]. Entre los factores pronósticos para un neurodesarrollo subóptimo se mencionan la atiroxis, edad ósea retrasada (núcleo de fémur <0.5cm en recién nacido de término, niveles de T4 <2ug/l al momento del diagnóstico, un lapso de tiempo prolongado para normalizar la TSH, inicio de tratamiento después la 2da semana de VEU y cuatro o más episodios de TSH >5mU/l en los primeros 3 años de vida [9].

En la actualidad se ha cuestionado si los niños con hipotiroidismo congénito en tratamiento recomendado tienen un adecuado neurodesarrollo [9], motivo por lo cual es de vital importancia

realizar valoraciones enfocadas al neurodesarrollo de estos pacientes de manera continua utilizando diferentes escalas de evaluación del neurodesarrollo avaladas, así como escalas de tamizaje de detección de alteraciones en el neurodesarrollo. En general se han reportado que estos niños pueden tener alteraciones neurocognitivas leves hasta alteraciones importantes irreversibles, algunos estudios reportan la presencia de 5 a 25 puntos más bajo de Coeficiente intelectual que en niños sanos. [9]

- **Situaciones especiales**

Hay casos y situaciones especiales en las que se debe llevar un protocolo diagnóstico más específico con tomas seriadas de TSH para diagnóstico y tratamiento de posibles alteraciones tiroideas generadas principalmente por la elevación tardía de TSH, siendo el caso de recién nacidos menores de 30SDG, con peso igual o inferior a 1500g, utilización de antisépticos yodados en el parto o en procedimientos realizados al recién nacido, estudios radiológicos empleando contrastes yodados, cateterismos cardiacos, recién nacidos con síndrome de Down, embarazos múltiples por posibilidad de transfusión feto-fetal, neonatos con condiciones de gravedad en Unidad de Cuidados Intensivos, así como lo es en el caso de muestras postransfusionales. [21]

Otros casos especiales serían pacientes con presencia de Hipertirotropinemia aislada (TSH alta y T4 normal) presentándose en mutaciones del receptor de TSH, deficiencia de yodo, síndrome de Down siendo transitorio en las mayorías de las veces. Otro caso sería la presencia de Hipotiroxinemia aislada (T4 baja y TSH normal) presentándose generalmente en prematuros, neonatos patológicos con uso de dopamina y glucocorticoides. Ante la presencia de T4 baja pero T4 libre y TSH normal generalmente se el diagnóstico más probable sería una deficiencia de proteína ligadora de tiroxina (TBG) y no requiere tratamiento. [9]

Los pacientes con síndrome de Down son pacientes con una alta prevalencia de hipotiroidismo congénito, hasta 30 veces mayor que la población general, así como mayor frecuencia de una Hipertirotropinemia aislada o un hipotiroidismo subclínico (23.6-60%) así como de autoinmunidad tiroidea (7.5-34%) entre 40-80% presentan elevaciones aisladas y leves de TSH generalmente siendo transitorias sin evolucionar a un hipotiroidismo franco. Es de vital importancia el abordaje en estos paciente ya que esta patología podría agravar el déficit cognitivo, crecimiento y aumentar los factores de riesgo cardiometabólico por lo que habrá que realizarse un perfil tiroideo al nacimiento, a los 6 y 12 meses de vida y posteriormente una vez al año. [9, 22]

En los recién nacidos de pretérmino las concentraciones de las hormonas tiroideas van a variar de acuerdo a la edad gestacional aunado a que son pacientes quienes cursan con comorbilidades, con administración de múltiples fármacos los cuales interfieren en la función tiroidea. El hipotiroidismo congénito en general es más frecuente en paciente prematuros que de término sin embargo es común la presencia de falsos negativos presentando elevaciones tardías de TSH por lo que habrá que repetirse en tamiz neonatal a las 4-6 semanas de VEU y antes del egreso del paciente evitando de esta manera falsos negativos, así como habrá que indagar más en la detección oportuna e individualizar la administración de tratamiento de acuerdo a las condiciones del paciente y causa etiológica. [9]

- **Hipotiroidismo Congénito y Alteraciones del Neurodesarrollo**

Como previamente habíamos comentado el hipotiroidismo congénito es la principal causa de discapacidad cognitiva prevenible en el mundo [1] por medio de los programas de detección oportuna, si n embargo sabemos que no todos los países cuentan con dicho sistema de tamizaje.

La importancia de la detección oportuna radica en la implicación de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral durante los primeros 3 años de vida, el cual es dependiente de las hormonas tiroideas, generando consecuencias fatales e irreversibles si no se logra detectar a tiempo e iniciar tratamiento precoz, la detección por medio del tamizaje neonatal ha logrado el diagnóstico antes que los signos y síntomas logren ser reconocidos como objetivo principal el inicio de tratamiento hormonal evitando el compromiso neurológico. A pesar de los programas de detección y tamizaje se reporta que aproximadamente el 10% de los niños diagnosticados requerirá de algún tipo de educación especial, [1] por lo que es de vital importancia continuar con evaluaciones continuas del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito.

En cuanto al rol de las hormonas tiroideas en el desarrollo del SNC se ha visto que influyen desde los últimos meses de edad fetal y durante los 2 primeros años de vida, participando en procesos vitales como lo es la mielinización, absorción dendrítica, desarrollo de sinapsis y migración neuronal por lo que el hipotiroidismo ocasiona defectos de mielinización y diferenciación neuronal pudiendo ocasionar déficit intelectual en diferentes grados, Las hormonas tiroideas fetales son producidas a partir de la semana 16, previamente dependiente de las hormonas tiroideas maternas. Las hormonas tiroideas también participan en la sinaptogénesis formando arborizaciones dendríticas así como en el control de la expresión de proteínas de sinapsis como la sinaptofisina. En cuanto a la mielinización es regulado de igual manera por hormonas tiroideas mediante acciones directas sobre los oligodendrocitos y en la expresión de los genes de mielina [1, 23]

A pesar del tratamiento oportuno y temprano, aún existe la presencia de déficits neurológicos sutiles en pacientes evaluados continuamente durante su seguimiento, con presencia de disminución del coeficiente intelectual en mayor o menor grado así como estudios realizados comentan la presencia de alteraciones intelectuales con puntajes cognitivos más bajos, mayor inatención y menor desempeño verbal a diferencia de la población sin hipotiroidismo congénito moderado.

Se han realizado estudios descriptivos en los cuales se reporta menor puntaje en evaluaciones cognitivas, alteraciones del lenguaje tanto receptivas como expresivas, así como puntajes más bajos en el área de motricidad fina y gruesa (Komour M y colaboradores). Otros estudios de igual manera reportan peores logros en el aprendizaje y otras alteraciones del lenguaje (Bargana S y colaboradores) así como se mencionan alteraciones en la memoria autobiográfica con relación a volúmenes hipocampales más pequeños [1]

A través del seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito en el tiempo se ha observado que los mejores resultados en cuanto al neurodesarrollo ocurre cuando se inicia el tratamiento con hormona tiroidea antes de las 2 semanas de vida observando diferencias mínimas en el coeficiente intelectual, desempeño escolar y por medios de los diversos test neuropsicológicos existentes en comparación con niños sin hipotiroidismo congénito [1, 24]

Las alteraciones más frecuentes en el neurodesarrollo reportadas en pacientes con hipotiroidismo congénito con inicio de tratamiento temprano incluyen la presencia de alteración en el procesamiento viso-espacial, en la memoria selectiva así como alteraciones sensoriomotrices; sin embargo en los pacientes con inicio de tratamiento más tardío se reporta mayor riesgo de presentar un coeficiente intelectual normal-lento así como alteraciones neuropsicológicas que incluyen principalmente alteraciones en habilidades aritméticas, lenguaje y coordinación motora generando consecuencias irreversibles y negativas alterando la calidad de vida y el autoestima de

dichos pacientes con una mayor frecuencia de comorbilidades en el ámbito neuropsiquiátrico con compromiso en las funciones superiores cerebrales, epilepsia así como presencia de trastornos psiquiátricos asociados a retraso del desarrollo psicomotor de moderado a severo[1, 25] por lo que la instauración de tratamiento oportuno y detección precoz sigue siendo uno de los objetivos principales que debemos como personal de salud procurar así como realizar seguimiento no sólo de cuestiones clínicas sino enfocar en detección de alteraciones en el neurodesarrollo.

Las alteraciones neurocognitivas que se observan en pacientes identificados mediante el tamiz neonatal dependen de diversos factores entre ellos los modificables y los no modificables así como factores que implican en la severidad de la enfermedad y con el inicio del tratamiento, aunado a aquellos aspectos sociales, genéticos, ambientales, calidad del manejo posterior, nivel educativo de ambos padres principalmente de la madre, nivel socioeconómico y el seguimiento médico mediante el control durante el primer año de vida principalmente, los cuales dichos factores de igual manera intervienen en el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo. Dentro de los factores no modificables están las variables relacionadas con la gravedad al momento del diagnóstico de la patología como lo son el retraso de la edad ósea, niveles hormonales de T4 o T4 libre así como la etiología del hipotiroidismo congénito. En pacientes con afección severa de la patología presentan una peor evolución neurológica a pasar del diagnóstico y tratamiento oportuno [1].

En cuanto a los factores modificables se encuentra el tamizaje y el inicio precoz del tratamiento, así como la edad y dosis en que se inicia la sustitución hormonal modificando el neurodesarrollo. Es importante como ya se había comentado anteriormente las evaluaciones subsecuentes de manera integral ya que se ha demostrado que un mayor número de evaluaciones durante los primeros años de vida se correlaciona con mejores resultados de neurodesarrollo especialmente durante los 3 primeros años de vida evitando de esta manera tratamiento infra o supra terapéuticos evitando de igual manera complicaciones futuras. Por todo lo anteriormente comentado es de vital importancia el seguimiento del neurodesarrollo en paciente con hipotiroidismo congénito a pesar de que estén en adecuado control de la enfermedad siendo ésta sistemática mediante diversas pruebas validadas o test neuropsicológicos permitiendo la evaluación de neurodesarrollo en estos pacientes algunos estudios sugieren la realización de los diferentes test neuropsicológicos a los 2, 8, 18, 36 y 4 años [1]

- **Instrumentos de valoración del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito**

En la actualidad existen diversas pruebas o test neuropsicológicos con el objetivo de evaluación del neurodesarrollo en la población infantil, empleándose los mismos de acuerdo a las necesidades que se requieran, así como la disponibilidad en los diferentes países. Algunos estudios recomiendan la realización de dichas pruebas a los 4, 12 y 18 meses de edad posteriormente cada año hasta los 42 meses. [1]

En Latinoamérica no existe en estos momentos una prueba estandarizada de manera obligatoria a los pacientes con hipotiroidismo congénito. Algunos estudios como el de Alicia Nuñez y colaboradores recomienda el uso de Stanford-Binet o WPPSSI/WISC, otras escalas empleadas es el PRUNAPE, inventario de desarrollo de Battelle, escala abreviada del neurodesarrollo de Nelson Ortiz, Test de aprendizaje y desarrollo infantil TADI, test de Bayley etc. La prueba de Denver II es una de las pruebas más reconocidas a nivel mundial aunque de igual manera pudiera tener inconvenientes. Entre las áreas a evaluar en las diversas pruebas incluyen una valoración global,

área cognitiva, motricidad, conducta, funciones ejecutivas, entre otras áreas como el lenguaje [1, 26].

En cuanto a las diversas pruebas empleadas para valoración del neurodesarrollo hay escalas que evalúan con mayor precisión un área del desarrollo neurológico que otras áreas y otras pruebas. Para el área global contamos con la escala de Bayley que evalúa de 1 a 42 meses, prueba de Denver la cual evalúa de los 0-6 años, la prueba de Brunet-Lezine se emplea en la edad de 2 a 30 meses, el inventario Portage operacionalizado evalúa de los 0-6 años así como el inventario de desarrollo Battle evaluando de los 0-95 meses. En el aspecto del área de Cognición las pruebas que mayor se enfocan en este aspecto contamos con la escala de Weschler Preschool and primary scale of intelligence (III) la cual evalúa de los 30 meses a los 91 meses proveyendo un coeficiente intelectual global. En cuanto al área de las funciones ejecutivas contamos con la prueba de Behavior Rating Inventory of executive function, preschool version (Brief-P) evaluando de los 2 a los 5 años, la prueba del golpeteo evaluando de los 3 años y más con el objetivo de determinar la función ejecutiva, de igual manera se encuentran las pruebas neuropsicológicas con interfase computada evaluando de los 3 años y más. En el área de motricidad se encuentra la prueba de Beery Development test of visual motor integrative (6ta edición) evaluando de los 2 años y más evaluando coordinación motriz entre otros aspectos, la prueba de Movement assesment battery for children evalúa de los 3 a 16 años evaluando la destreza manual. En cuanto al área de conducta hay pruebas como la de Childbehaviourchecklist (CBCL) evaluando de los 18 meses a 5 años y 6 a 18 años enfocándose en problemas internalizantes y externalizantes detectando trastornos de la conducta [1]. En México contamos con la prueba de EDI, es decir la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil la cual se cataloga como una prueba de tamizaje para los problemas del desarrollo infantil abarcando una edad en menores de 5 años [27]

Es importante que en los pacientes con hipotiroidismo congénito se debe realizar una evaluación por neurólogo al momento del diagnóstico, así como evaluaciones subsecuentes de manera trimestral durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y tercer año y posteriormente de manera anual hasta los 6 años como se había comentado con anterioridad con el objetivo de detectar mínimas alteraciones del neurodesarrollo en sus distintas áreas que lo conforman con las diversas pruebas anteriormente comentadas, así como de acuerdo a las características, áreas del desarrollo y rangos de edad que evalúa cada una de ellas. [1]

Si en cualquiera de las pruebas comentadas con anterioridad se detecta algún grado de compromiso en las diferentes áreas que evalúa antes de los 36 meses es necesario la revaloración y/o derivación a neurología pediátrica, aunado a proporcionar apoyo mediante programas de atención integral como valoraciones por fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional y/o kinesiólogo de acuerdo a las áreas del neurodesarrollo alteradas, por lo que habrá que aumentar la frecuencia de citas y valoraciones subsecuentes así como realizar estudios de neuroimágenes, evaluaciones neuropsiológicas y otros estudios como realización de potenciales auditivos y visuales. [1]

En conclusión el objetivo principal de seguimiento oportuno y derivación de los pacientes para atención temprana en los pacientes con hipotiroidismo congénito con presencia de alteraciones en las diversas áreas del neurodesarrollo es optimizar los procesos de desarrollo cerebral ya que estos pacientes se encuentran en un período de mayor neuroplasticidad ya que de no tomar medidas oportunas y tempranas esto influirá en consecuencias irreversibles en el neurodesarrollo a largo plazo [1]

- **Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI)**

En México no se contaba con una prueba de evaluación del desarrollo en la edad pediátrica con finalidades psicométricas, por lo que se desarrolló la prueba de EDI con esta finalidad, teniendo como rango de edad 5 años. [27]. En sí esta es una herramienta de tamizaje diseñada y validada en México para la detección temprana de alteraciones en el neurodesarrollo en menores de 5 años de edad. [28]

La prueba de EDI se mide en grupos de edad, siendo 14 grupos, ya previamente predefinidos de acuerdo a los distintos aspectos del desarrollo. Evalúa las siguientes áreas de desarrollo como el área motora, lenguaje, social, adaptativo y cognoscitivo agrupando las mismas en cuatro subgrupos: motriz grueso, motriz fino, lenguaje y desarrollo social, así como de manera adicional proporciona señales de alerta y/o alarma utilizando una escala por medio del semáforo con la siguiente clasificación: rojo para un probable retraso del desarrollo, amarillo para un rezago en el desarrollo y verde para un desarrollo normal considerando la presencia de factores de riesgo para el desarrollo. Si un niño no acredita una o varias de las áreas del desarrollo propias al grupo o rango de edad al que pertenece y en caso en que tampoco acredita alguna de las áreas previas con exploración neurológica anormal o presenta al menos 2 señales de alerta será considerado como un niño con un probable retraso del desarrollo por lo que se tendrá que indagar más en dichas condiciones requiriendo ser derivado para una evaluación más completa [27]

Es importante que las diversas pruebas de valoración del neurodesarrollo deben reunir ciertas características y/o atributos los cuales permitan su aplicación sobre poblaciones específicas, teniendo en cuenta las proporciones esperadas de falsos positivos y negativos para de esta manera evaluar el costo-beneficio que derive de la detección y del diagnóstico de las alteraciones que se pretenden detectar con la finalidad de justificar su aplicación, por lo que todas las pruebas deben ser validadas antes de su implementación en la población en general. [27]

Como se había comentado anteriormente la prueba se califica mediante una escala de semáforo con los siguientes resultados:

- ✓ **Verde: “Desarrollo normal”** Pacientes quienes tienen todas las áreas del desarrollo adecuadas para la edad, sin presencia de señales de alarma ni alteraciones a nivel neurológico. En caso de tener un desarrollo adecuado, sin embargo presencia de factores de riesgo o alerta se requiere de una aplicación más frecuente de la prueba de tamizaje (EDI) [27]
- ✓ **Amarillo: “Rezago en el desarrollo”** Pacientes cuando no realizan las actividades correspondientes para la edad, pero si acredita las del grupo anterior del tamizaje. [27]
- ✓ **Rojo: “Probable retraso del desarrollo”** Pacientes quienes no acreditan las preguntas del desarrollo ni del grupo de la edad al que corresponde así como el del grupo anterior, así como presenta alteraciones a nivel neurológico o tiene señales de alarma. [27]

En general la prueba de EDI modificada donde se interrogan y corroboran los ítems es un buen tamizaje adecuado para los problemas del desarrollo en general en niños de 1 mes hasta los 5 años en México con propiedades y características similares a las reportadas en otras pruebas disponibles a nivel mundial y en América con la ventaja de su rápida y fácil aplicación, encontrando en estudios como el reportado por Antonio Rizzoli y colaboradores una sensibilidad de 0.81 (IC 95%: 0.75-0.86) y una especificidad de 0.61 (IC 95% : 0.54-0.67) con correlaciones con otras pruebas mostrando adecuada confiabilidad de la misma. [27]

ANTECEDENTES

En la actualidad se han realizado varios estudios en cuanto a la relación del neurodesarrollo y el Hipotiroidismo Congénito y en relación a otros aspectos como a particularidades electroencefalográficas por ejemplo, como lo es el caso del estudio reportado por Boris Eduardo y colaboradores donde se evaluó a 12 pacientes 7 de sexo femenino y 5 de sexo masculino aplicando escala de Denver II encontrando la presencia de retraso del desarrollo psicomotor con predominio en el área del lenguaje presentando alteraciones electroencefalográficas en un 59%, 71% registraron inmadurez y 29% disfunción concluyendo que las manifestaciones clínicas anormales son principalmente en el área verbal sin embargo se presentan manifestaciones sutiles o inespecíficas como inatención, irritabilidad y alteraciones de la conducta. [23] estudios como el de Mendoza Ruiz en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI de igual manera se encontró que los pacientes con hipotiroidismo congénito presentaron anormalidades en el EEG. [23, 29] Gharib H y colaboradores mencionan que las principales afecciones encontradas en estos pacientes son predominantemente motoras, especialmente a nivel motor fino así como trastorno del control postural [23, 28]. Otras literaturas comentan principalmente dificultades de aprendizaje en especial de cálculo, alteraciones conductuales, cognitivas, aritméticas y verbales [27]. En trabajos de tesis como la especificada por Daniel Javier Cab Figueroa se reportan 20 casos controles con hipotiroidismo congénito 11 (55%) del sexo femenino y 9 (45%) masculinos en tratamiento sustitutivo hormonal evaluados por la escala de Denver reportando que 6 de cada 10 pacientes presentaron un desarrollo neurológico normal, una cuarta parte anormal y en 3 pacientes los resultados fueron dudosos con datos estadísticamente significativos; en cuanto al test de Denver se reportaron las áreas con mayor afección: motor fino (20%), área adaptativa (20%), motor gruesa (15%) y lenguaje (15%) siendo el área social con menor afección (10%) [29]

Algunos otros autores refieren que en niños de 5 años de edad con Hipotiroidismo Congénito no se han encontrado diferencias en el coeficiente intelectual ni en el aprovechamiento escolar en quienes iniciaron el tratamiento de manera precoz, sin embargo como lo habíamos mencionado anteriormente, otros estudios si lo demuestran mediante pruebas computarizadas detectando problemas subclínicos. Los pacientes con mayor riesgo de presentar alteraciones a nivel del neurodesarrollo son pacientes quienes la causa etiológica más frecuente es la Agenesia tiroidea, presentando retraso en la maduración ósea o niveles de tiroxina <43 nm/L, así como otro factor de riesgo para alteraciones del neurodesarrollo son las dosis de hormonal subóptima o mal control endocrinológico durante el primer año de vida, así como el tener un adecuado programa de seguimiento pediátrico. En el estudio de Gabriela Arreola y colaboradores comparó el desarrollo neurológico de pacientes con hipotiroidismo congénito, comparados con niños aparentemente sanos con presencia de muestra de 24 pacientes con hipotiroidismo congénito siendo evaluados con la prueba mental y psicomotriz de Bayley II en menores de 2 años 6 meses, niños mayores de 6 años, en niños mayores de 3 años fueron evaluados mediante la escala de inteligencia de Stanford Binet de Terman Merrill; a niños con presencia de hipoacusia se les aplicó la valoración de Hiskey Nebraska. Se reportaron la presencia de 13 del sexo femenino y 11 del sexo masculino siendo evaluados en un rango de edad entre los 6 meses y los 7 años de edad, la etiología se reportó de la siguiente manera 11 con antecedente de agenesia tiroidea, 4 con tiroides ectópica y 9 con hipotiroidismo transitorio con una edad de inicio de tratamiento promedio 18 ± 3.6 días en tratamiento con levotiroxina con una dosis en rango de 5-15 ug/kg/día, en cuanto a los resultados de evaluaciones del neurodesarrollo se reportaron 4 por debajo del promedio, 18 dentro del resultado promedio y 2 con resultado alto. En cuanto a la comparación del tratamiento establecido sin haber diferencias significativas respecto a los que recibieron dosis menores así

como no se demostró significancia en cuanto al control y descontrol endocrinológico en los pacientes durante su primer año [30]. En conclusión este artículo no reporta diferencias y/o alteraciones en el neurodesarrollo en comparación con su grupo control, sin embargo algo que llama la atención es que se reporta en su muestra de población el inicio del tratamiento dentro de los primeros 20 días de VEU el cual pudiese tratarse de un factor de buen pronóstico en cuanto a la presentación de alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo no mostrando alteraciones de importancia o significativas siendo sutiles y selectivas principalmente debido a los requerimientos críticos del tratamiento hormonal para el desarrollo neuronal, sin embargo es de importancia realizar seguimiento y valoraciones del neurodesarrollo con el fin de identificar mínimas alteraciones o rezagos que pudieran llegar a afectar la calidad de vida de los pacientes aunado a que no en todos los pacientes es detectada la enfermedad a tiempo, así como no se inicia el tratamiento dentro de los primeros días de vida extrauterina.

Otros estudios internacionales con mayor número de muestra como el realizado en Turquía en el 2017 por Ayse Derya Bulus y colaboradores realizaron un estudio donde se incluyeron un total de 116 controles de pacientes sanos con 112 pacientes de 24-56 meses de edad que fueron diagnosticados con hipotiroidismo congénito en el período neonatal en seguimiento por Endocrinología Pediátrica en el hospital de Keçiören entre los años 2012-2015, los cuales fueron sometidos a la prueba de Denver, reportando que todos los pacientes presentaron niveles de TSH $>15\text{mIU/L}$ en el tamizaje neonatal con presencia de niveles bajos de T4 siendo tratados todos con Levotiroxina y en seguimiento continuo médico, así como presencia de niveles hormonales en rangos adecuados con el tratamiento establecido. Se excluyeron del estudio casos con antecedente de prematuridad, enfermedades crónicas y neurológicas así como síndromes genéticos. Como antecedentes se menciona el inicio del tratamiento con una media de 12.7 ± 4.3 días con una dosis media de $10.6 \pm 2.4 \text{ ug/kg/día}$. En cuanto a la causa etiológica 36.6% es por dishormonogénesis, 29.5% por deficiencia o exceso de yodo, 24% por hipoplasia tiroidea, 0.5% con agenesia tiroidea y 0.09% secundaria a tiroides ectópica y otras causas. En cuanto a los resultados se reportó lo siguiente 74% de los pacientes con hipotiroidismo congénito se reportó la presencia de prueba de Denver normal. 19.5% se reportó como sospechoso y 6.5% se reportó anormales con una diferencia estadística entre los 2 grupos de ($p=0.010$) Las áreas personal-social, motor fino y lenguaje no se observó gran diferencia entre los grupos de estudio. Se reportaron las puntuaciones más afectadas en el área motora gruesa, no se menciona mayor predisposición a afección en el neurodesarrollo por alguna causa etiológica en especial, ni se comenta alguna relación entre la afección motora gruesa y factores como niveles iniciales de T4, dosis y tiempo de inicio de tratamiento sin embargo los pacientes con alteraciones en el test la mayoría inició el tratamiento hormonal >15 días. En conclusión este estudio comenta que los pacientes con hipotiroidismo congénito pueden llegar a presentar deficiencias específicas sutiles en habilidades motoras, lenguaje, visoespaciales y selectivas, así como problemas en atención y memoria a pesar de contar con diagnóstico y tratamiento oportuno con factores asociados aún no confirmados como lo son los niveles de T4 previo a tratamiento, causa etiológica, edad de inicio del tratamiento, dosis inicial de T4 y la adecuación del mismo en los primeros 2 años de vida. [31]

Ante estos antecedentes comentados y la información bibliográfica antes proporcionada es de vital importancia la detección oportuna y precoz de los pacientes con hipotiroidismo congénito ya que la mayoría de ellos se mostrará asintomático sin presencia de datos clínicos evidentes, por lo que el tamiz neonatal es una gran prueba para la detección oportuna sin embargo existen casos especiales, falsos positivos y/o negativos, así como no se cuenta con dicho tamizaje en todo el mundo haciendo al personal de salud tener siempre que sospechar esta patología ante factores de

riesgo. En otro aspecto el inicio del tratamiento oportuno es vital para evitar alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo, mencionándose que ser de preferencia dentro de los primeros 15 días pudiendo iniciar el manejo ante sospecha alta mientras se espera el resultado oficial de laboratorio. De acuerdo a los estudios de investigación comentados y realizados a través del mudo se observa que en general no se encuentran alteraciones significativas en el neurodesarrollo, sin embargo estos estudios han también identificado la presencia de rezagos sutiles en el mismo, en áreas como del lenguaje o el área motora teniendo como factores de riesgo probables el tiempo de inicio del tratamiento, lo niveles de TSH y T4 previo al inicio del tratamiento y los niveles de mantenimiento posterior al inicio de terapia hormonal, aun no confirmados del todo, por lo que es de vital importancia que los pacientes con hipotiroidismo congénito continúen en evaluaciones posteriores y continuas en busca de cualquier señal de alerta o factores de riesgo que alteraran el desarrollo neurológico normal para su edad a pesar del tratamiento de base establecido. En cuanto a las valoraciones del neurodesarrollo hay diversas pruebas o escalas empleadas para el mismo evaluando diversas áreas como la parte motora fina, motora gruesa, lenguaje y social siendo los pilares de un adecuado desarrollo neurológico las cuales se emplean en estudios de investigación para evaluaciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito, sin embargo en México contamos con la Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) la cual se centra en el tamizaje de alteraciones del neurodesarrollo en menores de 5 años clasificando a los pacientes en 3 resultados: desarrollo normal, rezago del desarrollo y probable retraso del desarrollo de manera oportuna contando con una alta sensibilidad y especificidad en comparación con otras pruebas validadas a nivel mundial, por lo que el objetivo principal de este trabajo será identificar alteraciones de manera oportuna en el neurodesarrollo con una escala empleada en México en pacientes pediátricos menores de 5 años diagnosticados con hipotiroidismo congénito para de esta manera iniciar conductas al respecto de manera temprana evitando mayor progresión de alteraciones en el desarrollo neurológico identificadas, incluso evitar que los pacientes evolucionen a un retraso psicomotor como tal.

Justificación

Los pacientes con Hipotiroidismo Congénito requieren de seguimiento clínico constante así como someterse a evaluaciones del neurodesarrollo continuas ya que esta enfermedad afecta principalmente a dicho nivel, pudiendo generar un rezago en las funciones mentales superiores o incluso un retraso mental a pesar de encontrarse en tratamiento hormonal sustitutivo adecuado, por lo que es importante implementar varias escalas, test o pruebas validadas a nivel mundial o como lo es la prueba de evaluación del desarrollo infantil (EDI) en México para detectar alguna de estas alteraciones a nivel de los diversos componentes del neurodesarrollo tamizando al paciente con mayor riesgo de afección en el neurodesarrollo o ya con presencia de datos de retraso psicomotor ayudando a los médicos tratantes en la identificación por mínimas que sean de estas alteraciones que repercute en su conducta, lenguaje, aprendizaje, etc. y de esta manera tomar medidas adecuadas evitando progresión del deterioro en el neurodesarrollo así como poder derivar a los pacientes para manejo multidisciplinario de acuerdo a las características que cada uno requiera, mejorando la calidad de vida de los mismos, de sus familiares o cuidadores principales inclusive al sistema nacional de salud evitando mayor comorbilidades y gastos en estos pacientes.

De acuerdo a los estudios de investigación realizados a nivel mundial en pacientes con hipotiroidismo congénito hay diferentes discrepancias en cuanto a cuales son las áreas del neurodesarrollo mayormente afectadas si el área del lenguaje, el área motora entre otras, así como en México no se cuentan con suficientes estudios de identificación de alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito mediante pruebas de evaluación del neurodesarrollo hechas en México como lo es la prueba EDI aunado a que no encontramos estudios suficientes con la calidad y el número de muestra adecuada en México en éste ámbito.

Planteamiento del problema

En la actualidad el hipotiroidismo congénito continúa siendo un problema de salud pública y una de las principales causas de retraso psicomotor en el mundo a pesar de ser diagnosticado con mayor prontitud y mayor frecuencia gracias a los programas de tamizaje neonatal implementados en nuestro país y en el mundo, sin embargo no en todos los países se llevan a cabo dichos métodos de diagnóstico o se reportan los resultados tardíamente, por lo que aún es frecuente la presencia de retraso mental por el diagnóstico e inicio de tratamiento de manera tardía.

En nuestro país a pesar de contar con el tamiz neonatal como prueba diagnóstica es común la presencia de falsos positivos o falsos negativos, así como situaciones especiales en las que el método y las circunstancias de diagnóstico es diferente, sin embargo el tratamiento en ocasiones es iniciado de manera tardía presentando como consecuencia alteraciones en el neurodesarrollo en diferentes grados dependiendo del tiempo de inicio del tratamiento, grado de deficiencia hormonal, etc. así como también hay reportes de alteraciones del neurodesarrollo en pacientes quienes iniciaron el tratamiento tempranamente teniendo varios factores de riesgo para ello, por lo que es necesario el seguimiento clínico en todos los pacientes con hipotiroidismo congénito, así como realizar valoraciones continuas del neurodesarrollo mediante las diferentes evaluaciones y pruebas existentes, detectando de manera oportuna alteraciones en las diferentes áreas que conforman el desarrollo neurológico normal de un paciente pediátrico evitando progresión del daño a dicho nivel en estos pacientes.

Pregunta de investigación

¿Cuáles es la frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo en pacientes pediátricos menores de 5 años con Hipotiroidismo Congénito mediante una prueba de evaluación del desarrollo infantil?

Objetivos

➤ **Objetivo general:**

Determinar la frecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes pediátricos menores de 5 años con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito mediante la prueba de tamizaje de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI)

➤ **Objetivos específicos:**

- Identificar el tipo de alteraciones en las diferentes áreas del neurodesarrollo.
- Determinar la edad al inicio del tratamiento con Levotiroxina
- Determinar TSH al diagnóstico
- Establecer tiempo en normalización del perfil tiroideo
- Determinar el porcentaje de pacientes con categoría: Desarrollo Normal
- Determinar el porcentaje de pacientes con categoría: rezago en el desarrollo
- Determinar el porcentaje de paciente con categoría: riesgo de retraso en el desarrollo.
- Comparar las características sociodemográficas en función de la categoría del neurodesarrollo.

Hipótesis

Es esperado por estudios de investigaciones previos nacionales e internacionales que en un 15% de los pacientes menores de 5 años con Hipotiroidismo Congénito tengan alteraciones en el neurodesarrollo en sus diferentes rubros esperando mayor afección en el área del lenguaje y en el área motora gruesa.

Metodología

- ✓ **Diseño de estudio:** Es un estudio observacional, descriptivo.
- ✓ **Muestra:** Pacientes pediátricos del sexo masculino y femenino de 1 mes a 5 años de edad con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito en tratamiento con levotiroxina y en seguimiento por el servicio de Endocrinología Pediátrica de los Hospitales de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico Nacional de Occidente.

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos con el diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito.
- Edad entre 1 mes y 5 años de vida.
- Encontrarse en seguimiento por la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de los Hospitales de Pediatría del CMN Siglo XXI y CMNO.
- Contar con niveles de TSH al diagnóstico
- Contar con la edad de inicio de tratamiento hormonal con levotiroxina

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedente de prematurez extrema menor a 28SDG.
- Pacientes con enfermedades neurológicas concomitantes
- Pacientes con cromosopatías o síndromes genéticos.
- Pacientes con enfermedades crónicas que influyan en el neurodesarrollo normal, así como antecedente de asfixia perinatal y epilepsia.
- Expediente incompleto
- No haberse confirmado el diagnóstico de hipotiroidismo congénito
- Estar sin tratamiento hormonal sustitutivo.
- No contar con tamiz neonatal o perfil hormonal al diagnóstico.
- No contar con autorización de los padres o tutores para realización de la prueba EDI.
- No aceptar continuar con la realización de la prueba EDI para evaluación del neurodesarrollo.

Análisis Estadístico:

Se realizará el análisis de datos por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Variables cualitativas se presentarán como frecuencias simples y porcentajes así como las variables cuantitativas se identificará el tipo de distribución y de acuerdo a esto se presentarán como mediana y desviación estándar o mediana y valor mínimo y máximo.

Tamaño de la muestra:

De acuerdo a la bibliografía internacional en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito se espera que el 6.5% de los pacientes presentes alteraciones en el neurodesarrollo. Estos estudios iniciaban con el tratamiento de levotiroxina antes de los 15 días de vida. Por otro lado, un estudio en México se reportó una frecuencia de 25% de pacientes con alteraciones en el neurodesarrollo, sin embargo, el tamaño de muestra era muy pequeño. En México el inicio de la levotiroxina se realiza por lo menos al día 30 de vida, y ante esto, consideramos que el porcentaje de alteraciones en el neurodesarrollo será mayor a lo reportado en estudios internacionales, pero menor a lo reportado en estudio mexicano realizado en Veracruz, el cual esperamos sea de 15%.

```
. sampsi .065 .15, power(.80) onesample
```

Estimated sample size for one-sample comparison of proportion to hypothesized value

Test Ho: $p = 0.0650$, where p is the proportion in the population

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)

power = 0.8000

alternative $p = 0.1500$

Estimated required sample size:

n = 86




Tamaño de muestra estimado requerido: 86 sujetos

Se calculó el tamaño de muestra con el programa STATA v.12

Descripción general del estudio

El protocolo de investigación se realizará de manera conjunta por los Hospitales de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS (Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico Nacional de Occidente) consistiendo en realizar un estudio transversal, en el cual tendrá dos fases la primera en reclutar a pacientes pediátricos con el diagnóstico confirmatorio de hipotiroidismo congénito entre 1 mes y 5 años de edad adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica de los Hospitales de Pediatría del CMN Siglo XXI y CMNO a los cuales se les invitará a participar en el estudio, de primera instancia se recabará información del expediente como lo es TSH en el tamiz neonatal, Edad de inicio de tratamiento hormonal con Levotiroxina, así como si se realizó perfil tiroideo para confirmación diagnóstica, entre otros aspectos demográficos incluyendo edad y sexo, nutricionales como peso y talla; con el objetivo de identificar y tamizar alteraciones en el neurodesarrollo así como aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión se les invitará a participar en la segunda fase del protocolo la cual consistirá en realizar una prueba validada de valoración del neurodesarrollo hecha en México siendo la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) implementada en el 2013 por la secretaría de salud para la detección oportuna de problemas en el desarrollo abarcando edades de 1 mes a 59 meses de edad con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 62%, la cual está organizada en 14 instrumentos divididos por grupos de edad, dado a los diversos cambios del desarrollo mientras avanza la edad. Cada uno de estos instrumentos consta de 26 a 35 ítems agrupándose en 5 ejes a) Factores de riesgo biológico, b) Señales de alerta, c) Áreas del desarrollo dividiéndose el mismo en: motor fino, motor grueso, lenguaje, social y conocimiento; d) Señales de alarma y e) Exploración neurológica evaluando cada apartado mediante observación directa del niño y/o mediante preguntas dirigidas a los padres o cuidadores; cada ítem es calificado de manera individual con solo 2 respuestas posibles Sí o No. A partir de las respuestas, se obtienen los resultados para cada uno de los 5 ejes y en base a esto se establece el resultado global de la prueba catalogando al paciente con presencia de un desarrollo normal para la edad cuando se tienen todas las áreas del desarrollo adecuadas a su grupo etario sin presencia de señales de alarma ni alteraciones a nivel neurológico; la siguiente categoría presencia de rezago en el desarrollo cuando no realizan las actividades correspondientes para la edad, pero si acredita las del grupo anterior del tamizaje; o la siguiente categoría presencia de probable retraso del desarrollo quienes no acreditan las preguntas del desarrollo ni del grupo de la edad al que corresponde así como el del grupo anterior, además presenta alteraciones a nivel neurológico o tiene señales de alarma. Para de esta manera tomar medidas oportunas con la finalidad de evitar mayor progresión de las alteraciones a nivel del neurodesarrollo en los pacientes o incluso derivación de los mismos para manejo multidisciplinario.

Variables

Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
<p>Variables dependientes:</p> <p>Alteración del Neurodesarrollo</p>	<p>Presencia de un grupo de condiciones heterogéneas que se caracterizan por un retraso o alteración en la adquisición de habilidades en una variedad de dominios del desarrollo incluidos el motor, lenguaje y cognición.</p>	<p>Presencia de alteraciones o detención en la adquisición de habilidades y/o destrezas en las diferentes áreas del desarrollo: motora gruesa y fina, lenguaje, sensorial y socialización siendo por diferentes causas tanto congénitas, prenatales, perinatales y postnatales así como ambientales.</p>	<p> Desarrollo normal (Verde)</p> <p>Pacientes quienes tienen todas las áreas del desarrollo adecuadas para la edad, sin presencia de señales de alarma ni alteraciones a nivel neurológico.</p> <p> Rezago del desarrollo (Amarillo)</p> <p>Pacientes cuando no realizan las actividades correspondientes para la edad, pero si acredita las del grupo anterior del tamizaje</p> <p> Probable retraso del desarrollo (Rojo)</p> <p>Pacientes quienes no acreditan las preguntas del desarrollo ni del grupo de la edad al que corresponde así como el del grupo anterior, así como presenta alteraciones a nivel neurológico o tiene señales de alarma.</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Medición ordinal</p>
Edad	<p>Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.</p>	<p>Tiempo cronológico de una persona desde su nacimiento hasta la actualidad en meses</p>	<p>1.-Años 2.- Meses.</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua.</p>
Peso	<p>Cantidad de materia que contiene un cuerpo y la acción que ejerce la fuerza de gravedad sobre el cuerpo.</p>	<p>Medición cuantitativa internacional del peso de una persona.</p>	<p>1.-Kilogramos y Gramos</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>

Talla	Medida convencional para indicar el tamaño relativo de algo.	Medida internacional para representar el tamaño de las personas	1.- Centímetros.	Cuantitativa continua
Estado nutricional	Estado constitucional o de nutrición de una persona o comunidad que se efectúa mediante indicadores dietéticos, clínicos, antropométricos, bioquímicos y biofísicos.	Estado de acuerdo al IMC, considerando los percentiles (P) o la puntuación Z de la CDC/OMS para edad y sexo correspondiente	<ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición: peso menor a P 3 o puntuación $Z \leq 2$ • Normal: peso entre la P 15- P85 o $Z \geq -1$ y $\leq +1$ • Sobrepeso: IMC P85- P95 o puntuación $Z \geq 1$ • Obesidad: IMC $\geq P 95$ o puntuación $Z \geq +2$ 	Cualitativa Medición Ordinal
Sexo	Distinción fenotípica de acuerdo a los caracteres sexuales secundarios distinguiendo entre masculino y femenino.	Conjunto de caracteres secundarios (órganos genitales externos) que distinguen entre Hombre y Mujer.	1.- Masculino 2.- Femenino	Cualitativa Medición Nominal
Edad de inicio de tratamiento con levotiroxina	Tiempo cronológico transcurrido al inicio de tratamiento definitivo.	Meses/semanas/años de vida al inicio de tratamiento hormonal.	1.- Meses 2.- Semanas 3.- Años	Cuantitativa Continua
TSH al tamiz o Perfil Tiroideo como diagnóstico	Medición de Tirotropina por medio de pruebas de ELISA o Fluoroimmunoensayo (Tamiz neonatal)	Cifra de Hormona Tirotropina por medio de tamiz neonatal, siendo positiva ≥ 10 mIU/ml	1.- Unidades mIU/mL	Cuantitativa Continúa.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo.

Estudio en población vulnerable:

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Se ha procurado disminuir los riesgos del estudio al realizar las pruebas que conforman la Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) dentro de las medidas de seguridad para la misma. Como parte del estudio, no se les tomará muestras sanguíneas. Se solicitará la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Es un estudio de riesgo mínimo y aquellos pacientes a los que se les identifique alguna alteración en el neurodesarrollo en las diversas pruebas realizadas, se le informará a su médico tratante de Endocrinología que es colaborador de este estudio y de esta manera continuar seguimiento multidisciplinario, de acuerdo a la alteración que se identifique. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación es identificar y detectar de manera oportuna la frecuencia de rezago y/o riesgo de retraso del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito, evitando progresión del mismo y afección en su desarrollo neurológico, mejorando la calidad de vida en estos pacientes, así como de igual manera evitar mayores gastos económicos al sector salud por las implicaciones que lleva un retraso en el neurodesarrollo. Siendo mayor el beneficio para los pacientes con hipotiroidismo congénito y alteraciones del neurodesarrollo que el riesgo que presentan al realizarse la prueba EDI.

Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejará en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tendrán acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de los participantes no serán divulgados; el autor principal Adrián Eduardo Cuenca Bravo será el responsable del seguimiento y confidencialidad de la información privada, así como de resguardar la misma durante la elaboración del protocolo de investigación (aproximadamente 1 año) de igual manera al término del mismo los tutores y autor principal seguirán conservando la información antes comentada.

Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento:

El consentimiento informado se solicitará por el investigador responsable, una vez que se confirme que el paciente cumple con los criterios de selección. Los médicos tratantes de Endocrinología darán los datos de los pacientes para que de manera independiente, al investigador responsable, para que contacte a los padres de las potenciales participantes para explicarles en qué consiste el

estudio y solicitarles su consentimiento informado. Es de señalar que el investigador responsable del estudio, no forma parte de los médicos tratantes de estos pacientes.

Forma de selección de los pacientes:

Se invitarán a todos los pacientes con el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito menores a 5 años que sean referidos a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología de los Hospitales de Pediatría del CMN XXI y CMNO, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

Aprobación del protocolo de investigación:

El protocolo será sometido a los Comités Nacional de Investigación y Ética correspondientes.

- **Recursos, Financiamiento y Factibilidad**

Recursos Humanos:

Se contará con el investigador principal y asociados entre ellos Residente de Posgrado en Endocrinología Pediátrica los cuáles identificarán y reclutarán a pacientes que cumplan los criterios de inclusión y realización de la prueba EDI de acuerdo a los lineamientos de la misma previa autorización de padres o tutores así como la firma de consentimiento informado. De igual manera los investigadores participarán en revisión de expedientes para recolección de los datos necesarios y análisis de datos y redacción final.

Recursos Materiales:

Se dispondrá del material necesario para la realización de las pruebas EDI de acuerdo al grupo etario correspondiente de los pacientes. Así como uso de computadora y expedientes del archivo clínico de los hospitales de pediatría del CMN Siglo XXI y CMNO.

Recursos Financieros:

No se requieren

Factibilidad: Ambos Hospitales de Pediatría cuentan con los recursos materiales y pacientes necesarios para desarrollo del protocolo.

RESULTADOS

Se procedió a realizar este protocolo de investigación exclusivamente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) ya que por periodo de contingencia ambiental el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN Siglo XXI) tuvo que presentar reconversión hospitalaria ante pandemia actual suspendiendo seguimiento de la consulta externa de Endocrinología Pediátrica temporalmente dentro del período de realización de dicho protocolo de investigación.

Se capturó y se dio seguimiento a los pacientes activos tanto subsecuentes como de primera vez en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica con Hipotiroidismo Congénito menores de 5 años quienes cumplían los criterios de inclusión dentro del período de Marzo 2021 a la fecha siendo un total de 44 pacientes a los cuáles se les realizó la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) obteniéndose los siguientes resultados:

Cuadro 1. Características Sociodemográficas de pacientes con Hipotiroidismo Congénito valorados por prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil

<i>Características</i>	<i>Desarrollo Normal n=23 (%)</i>	<i>Rezago en el Desarrollo n= 11 (%)</i>	<i>Probable retraso del Desarrollo n=10 (%)</i>
Sexo			
Masculino	8 (35)	3 (27)	3 (30)
Femenino	15 (65)	8 (72)	7 (70)
Edad			
0-1 año (0-12 meses)	5 (22)	2 (18)	1(10)
1-2 años (13-24 meses)	6 (26)	3 (27)	3 (30)
2-3 años (25-36 meses)	5 (22)	5 (45)	3 (30)
3-4 años (37-48 meses)	4 (17)	0 (0)	2 (20)
4-5 años (49-60 meses)	3 (13)	1 (10)	1 (10)
Grupo Etario			
Lactantes	16 (70)	10 (91)	7 (70)
Preescolares	7 (30)	1 (9)	3 (30)

Como se observa en el Cuadro 1. de los 44 pacientes estudiados con Hipotiroidismo Congénito se observó una tendencia hacia el sexo femenino correspondiendo un 31.8% al sexo Masculino (n=14) mientras un 68.2% al Femenino (n=30) con una relación de 2:1.

En cuanto a la edad de los pacientes analizados el estudio se abocó a menores de 5 años ya que la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) cubre hasta este rango de edad reportándose una edad mínima de 1 mes y medio hasta 5 años de edad con una media y mediana de edad de 25.5 meses +/- 14.9 DE (2.1 años) correspondiendo al grupo 11 de la evaluación de EDI. Por grupo etario 22% (n=10) fueron Preescolares y 78% (n=34) Lactantes.

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes con Hipotiroidismo Congénito Evaluados por la prueba EDI*

<i>Características</i>	<i>Desarrollo Normal n=23 (%)</i>	<i>Rezago en el Desarrollo n= 11 (%)</i>	<i>Probable retraso del Desarrollo n=10 (%)</i>
Edad de inicio de Tratamiento con Levotiroxina			
0-2 semanas (15 días)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2-4 semanas (1 mes)	10 (43)	5 (45)	1(10)
5-12 semanas (2-3 meses)	11 (48)	6 (55)	9 (90)
>12 semanas (>3 meses)	2 (9)	0 (0)	0 (0)
Prematurez			
>37 SDG**	17 (74)	8 (73)	8 (80)
32-36 SDG	6 (26)	2 (18)	2 (20)
29-32 SDG	0 (0)	1 (9)	0 (0)
Tamiz Neonatal			
Si realizó	22 (96)	10 (90)	8 (80)
No realizó	1 (4)	1 (10)	2 (20)
TSH*** al Diagnóstico			
10-20 (mIU/ml)	9 (39)	3 (27)	3 (30)
21-40 (mIU/ml)	2 (10)	1 (9)	1 (10)
41-500 (mIU/ml)	10 (43)	4 (37)	5 (50)
500-1000 (mIU/ml)	1 (4)	1 (9)	1 (10)
>1000 (mIU/ml)	1 (4)	2 (18)	0 (0)
Perímetro Cefálico			
<P**** 3	1 (4)	1 (9)	2 (20)
P 3-97	20 (87)	10 (91)	7 (70)
>P97	2 (9)	0 (0)	1 (10)
*Evaluación del Desarrollo Infantil			
**Semanas de Gestación			
*** Hormona Estimulante de Tirotropina			
**** Percentil			

Como se puede apreciar en el Cuadro 2 en cuanto a la edad de inicio de tratamiento se observa que ningún paciente (0%) inició la sustitución tiroidea dentro de los primeros 15 días de vida extrauterina (VEU) 16 pacientes (36.3%) iniciaron tratamiento dentro del primer mes de VEU, 26 pacientes (59%) dentro de los primeros dos a tres meses de VEU y 2 pacientes (5%) inició sustitución tiroidea después de los 3 meses de VEU encontrándose una media de 10.4 semanas (2 meses y medio) +/-13.7 DE. En el grupo de Desarrollo Normal 43% (n=10) inició tratamiento en el 1er mes de VEU, 48% (n=11) inició dentro del 2do-3er mes de VEU y el 9% (n=2) posterior al 3er mes de VEU. Dentro del grupo de rezago del desarrollo 45% (n= 5) inició el tratamiento dentro del

1er mes, 55% (n=6) dentro del 2do y 3er mes así como el 0% inició posterior al 3er mes de VEU, por último dentro del grupo de probable retraso del desarrollo 1 paciente (10%) inició tratamiento dentro del 1er mes de VEU, 9 pacientes (90%) inició dentro del 2do al 3er mes de VEU y 0% inició posterior al 3er mes de VEU.

En el rubro de la prematuridad el 76% (n=33) de los pacientes nacieron con Capurro >37SDG el 22% (n=10) obtuvo un Capurro entre 32-36 SDG y 2% (n=1) presentó Capurro entre 29-32 SDG. Por grupo de estudio en el ámbito de Desarrollo Normal 74% (n=17) obtuvo Capurro >37 SDG, 6% (n=26) Capurro entre 32-36 SDG, 0% se reportó con Capurro entre 29-32 SDG. En el grupo de Retraso del Desarrollo 73% (n=8) se calificó con Capurro por arriba de 37 SDG, 18% (n=2) presentó Capurro entre 32-36 SDG y 9% (n=1) obtuvo Capurro entre 29-32 SDG. En el grupo de Probable Retraso del Desarrollo el 80% (n=8) presentó Capurro >37 SDG, 20% (n=2) obtuvo Capurro entre 32-36 SDG y 0% presentó Capurro entre 29-32 SDG.

En el ámbito de toma o no de tamiz neonatal de los 44 pacientes estudiados 40 (90%) si se realizó el Tamiz Neonatal mientras 4 pacientes (10%) no realizó la toma de Tamiz Neonatal. En cuanto a la TSH medida por medio de tamiz neonatal o perfil tiroideo confirmatorio se reporta una media de 220.6 +/- 395 (mIU/ml) se encuentra que en el grupo de Desarrollo Normal un 39% (n=9) presentó TSH en rangos entre 10-20 (mIU/ml) 10% (n=2) TSH entre 21-40 (mIU/ml) 43% (n=10) TSH entre 41-500 (mIU/ml) 4% (n=1) TSH entre 500-1000(mIU/ml) así como 4% (n=1) TSH >1000 (mIU/ml) en el grupo de Retraso en el Desarrollo 27% (n=3) presentó TSH entre 10-20 (mIU/ml) 9% (n=1) TSH entre 21-40 (mIU/ml) 37% (n=4) TSH entre 41-500 (mIU/ml) 18% (n=2) presentó TSH >1000 (mIU/ml) finalmente en el grupo de Probable Retraso del Desarrollo se encontró que 30% (n=3) tenía una TSH inicial entre 10-20 (mIU/ml) 10% (n=1) TSH entre 21-40 (mIU/ml) 50% (n=5) de los pacientes con presencia de TSH entre 41-500 (mIU/ml) 10% (n=1) contó con TSH entre 500-1000 (mIU/ml) y en un 0% se encontró TSH por arriba de 1000 (mIU/ml)

En el aspecto de perímetro cefálico (PC) en el grupo de estudio con resultado en la prueba EDI con desarrollo normal se encontró que 4% (n=1) presentó un PC con percentil (P) menor a 3, 87% obtuvo un PC dentro de la P3-97 y en un 9% (n=2) presentó un PC por arriba de la P97. En el grupo de Retraso en el Desarrollo se encontró que en 1 paciente (9%) tenía un PC menor al P3, 10 pacientes (91%) tenía un PC dentro de la P3-97 y 0 pacientes obtuvo un PC por arriba de la P97. En el grupo de Probable Retraso del Desarrollo de igual manera 2 pacientes (20%) presentó un PC debajo del P3, 7 pacientes (70%) con un PC dentro de la P3-97 y 1 paciente (10%) obtuvo un PC por arriba de la P97.

En cuanto a la valoración del estado nutricional actual de los pacientes en seguimiento por la consulta externa de Endocrinología Pediátrica se encuentran los siguientes resultados basándose en la medición de Índice de Masa Corporal (IMC) con sus respectivas percentiles así como percentiles de la relación peso/talla (P/T) se describe un IMC con una media de 17.05 +/- 2.84 DE con un valor mínimo de 12.50 y máximo de 27.70.

Estado Nutricional de los pacientes con Hipotiroidismo Congénito

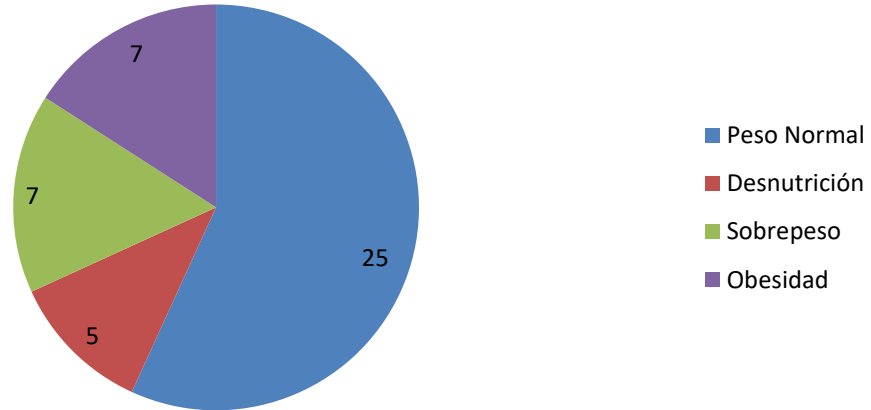


Gráfico 1. Estado Nutricional de los pacientes con Hipotiroidismo Congénitos evaluados con la prueba EDI.

Como podemos observar en el Gráfico 1 de los 44 pacientes estudiados en un 57% (n=25) se encontró un estado nutricional adecuado, 11% de los pacientes (n=5) presentó un estado nutricional en desnutrición, en un 16% (n=7) observamos la presencia de Sobrepeso de igual manera en el mismo 16% (n=7) calificó para Obesidad de acuerdo a la relación de peso/talla (P/T)

En cuanto a los resultados de las diversas pruebas de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) que se realizaron a los 44 pacientes captados con Hipotiroidismo Congénito quienes cumplían con criterios de inclusión se muestra a continuación:

Resultados de la prueba EDI en pacientes con Hipotiroidismo Congénito

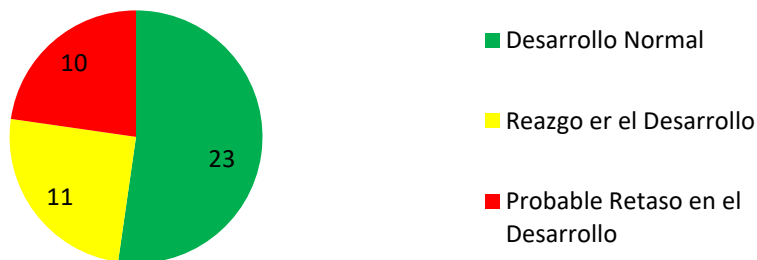


Gráfico 2. Resultados de la Prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) en pacientes pediátricos con Hipotiroidismo congénito.

Cómo se puede observar en el gráfico 2 la prueba de realizó a 44 pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito quienes cumplían con los diferentes criterios de inclusión sometándose a la prueba EDI de acuerdo a su grupo etario y clasificándose de acuerdo al resultado en Desarrollo Normal, Rezago en el Desarrollo y Probable Retraso del Desarrollo. De los 44 pacientes el 52% (n=23) presentó un Desarrollo Normal adecuado a la edad cumpliendo todos los ítem para su edad; en un 25% de los pacientes (n=11) el resultado fue Rezago en el desarrollo ya que no cumplieron los ítems para su edad, pero sí realizaron los ítems correspondientes al grupo anterior; el 23% (n=10) de los pacientes el resultado fue Probable Retraso del Desarrollo ya que no cumplieron los ítems para su edad ni para el grupo anterior.

De acuerdo a los diferentes rubros que cubre la Prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) se reportan los siguientes resultados de los 44 pacientes evaluados con dicha prueba:

Cuadro 3. Reporte de Resultados de prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI)

<i>Características</i>	<i>Desarrollo Normal n=23 (%)</i>	<i>Rezago en el Desarrollo n= 11 (%)</i>	<i>Probable retraso del Desarrollo n=10 (%)</i>
Área Motora Gruesa			
Normal para la edad	23 (100)	10 (90)	2 (20)
Anormal para la edad	0 (0)	1 (10)	8 (80)
Área Motora Fina			
Normal para la edad	23 (100)	10 (90)	5(50)
Anormal para la edad	0 (0)	1 (10)	5 (50)
Área de Lenguaje			
Normal para la edad	23 (100)	2 (18)	1 (10)
Anormal para la edad	0 (0)	9 (82)	9 (90)
Área Social			
Normal para la edad	22 (96)	10 (91)	8 (80)
Anormal para la edad	1 (4)	1 (9)	2 (20)
Área Cooperadora			
Normal para la edad	7 (30)	1 (10)	0 (0)
Anormal para la edad	0 (0)	0 (0)	1 (10)
No Aplica	16 (52)	10 (90)	9 (90)
Factores de Riesgo			
Biológico			
No para la edad	8 (35)	5 (45)	3 (30)
Sí para la edad	15 (65)	6 (55)	7 (70)
Señales de Alarma			
No para la edad	20 (87)	9 (82)	6 (60)

Sí para la edad	1 (4)	1 (9)	4 (40)
No Aplica	2 (9)	1 (9)	0 (0)
Señales de Alerta			
No para la edad	20 (87)	7 (64)	1 (10)
Sí para la edad	3 (13)	4 (34)	9 (90)
Exploración Neurológica			
Normal para la edad	22 (96)	10 (91)	8 (80)
Anormal para la edad	1 (4)	1 (9)	2 (20)

Como podemos observar en el Cuadro 3, Gráfica 3 y Gráfica 4 la prueba se compone de las diferentes áreas que cubre el Neurodesarrollo siendo el área motora gruesa y fina, área de lenguaje, área social y área cooperativa de la cual no en todos los grupos etarios se realiza así como toma en cuenta factores de riesgo como: señales de alarma y alerta, factores de riesgo biológicos y la exploración neurológica. En cuanto a los factores de riesgo biológico se reporta que en un 65% (n=15) del grupo de Desarrollo Normal presentó dichos factores. En un 55% (n=6) presentó dichos factores en el grupo de Rezago del Desarrollo, así como en un 70% (n=7) en el grupo de Probable Retraso del Desarrollo.

En el rubro de señales de alerta en el grupo de Desarrollo Normal en un 87% (n=20) no presentaron dichos señales de alerta, en un 13% (n=3) si presentó dichas señales de alerta. En el grupo de Rezago del Desarrollo en un 64% (n=7) no presentó señales de alerta a diferencia del 34% (n=4) que si presentaron. En el grupo de Probable Retraso del Desarrollo en un 10% (n=1) no presentaron señales de alarma en contraste con el 90% (n=9) quiénes si presentaron señales de alerta de acuerdo al grupo etario correspondiente de la prueba.

En el ámbito de señales de alarma en el grupo de Desarrollo Normal 87% (n=20) no presentó señales de alarma, 4% (n=1) si presentó y en un 9% (n=2) no aplica; en el grupo de Rezago del Desarrollo en un 82% (n=8) no presentó señales de alarma, en un 9% (n=1) si presentaron y al igual en el mismo 9% (n=1) no aplicó dichas señales de alarma; en el grupo de Probable Retraso del Desarrollo en un 60% (n=6) no presentó señales de alarma, en un 40% (n=4) si presentaron y en un 0% de los pacientes no aplicó este rubro.

En el área de Exploración Neurológica se llevó acabo en los pacientes evaluados donde se encontró que en el grupo de Desarrollo Normal en un 96% (n=22) no presentaron alteraciones en la exploración neurológica y en un 4% (n=1) si se presentó. En el grupo de Rezago del Desarrollo en un 80% (n=8) no presentó alteración en la exploración neurológica y en el 20% (n=2) si lo llegó a presentar.

De acuerdo a las 4 áreas básicas del neurodesarrollo que evalúa la prueba EDI incluyendo el área Cooperadora para ciertos grupos etarios se reportan los siguientes resultados en cada una de las mismas:

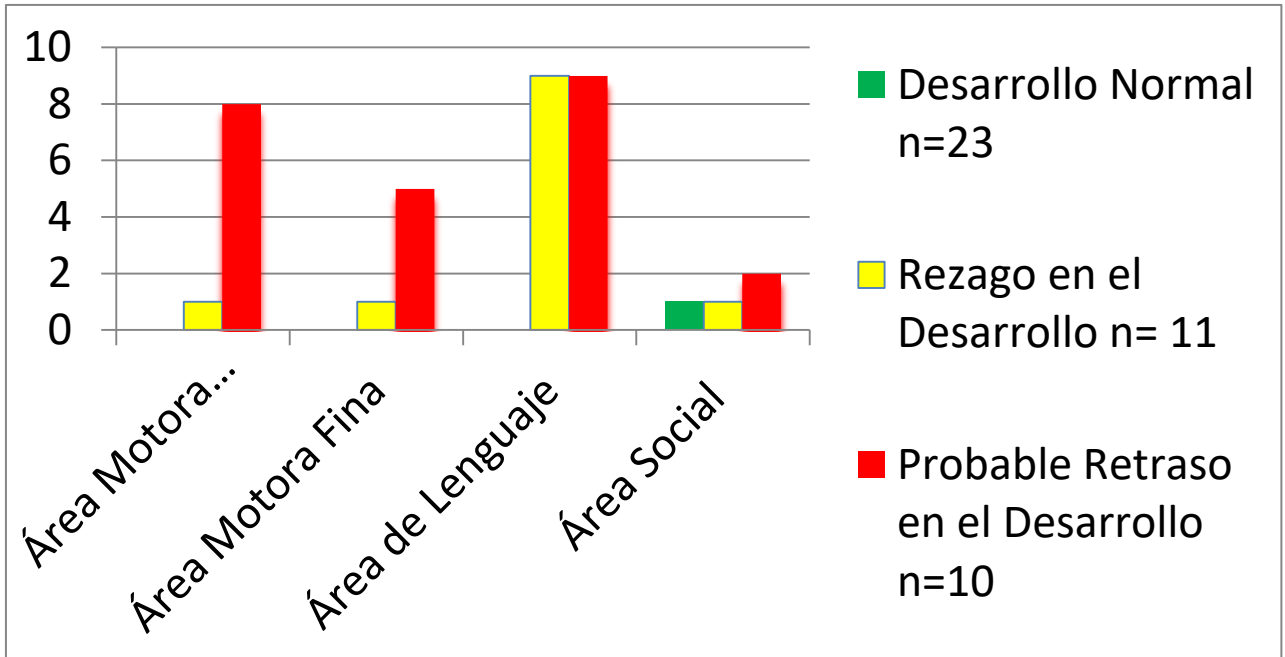
En el área Motora Gruesa en el grupo de Desarrollo Normal el 100% (n=23) no presentó anormalidades. En el grupo de Rezago del Desarrollo en un 90% (n=10) no presentó alteraciones y en un 10% (n=10) si se llegó a presentar. En el grupo de Probable Retraso del Desarrollo observamos que en un 80% (n=8) presentó alteraciones a este nivel.

En el área Motora Fina en el grupo de Desarrollo Normal en un 100% (n=23) de los pacientes no presentó alteraciones a este nivel. En el grupo de Rezago en el Desarrollo 90% (n=10) no presentó anormalidades y en un 10% (n=1) si llegó a presentarlas. En el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo un 50% (n=5) si presentó alteraciones a nivel Motor Fino.

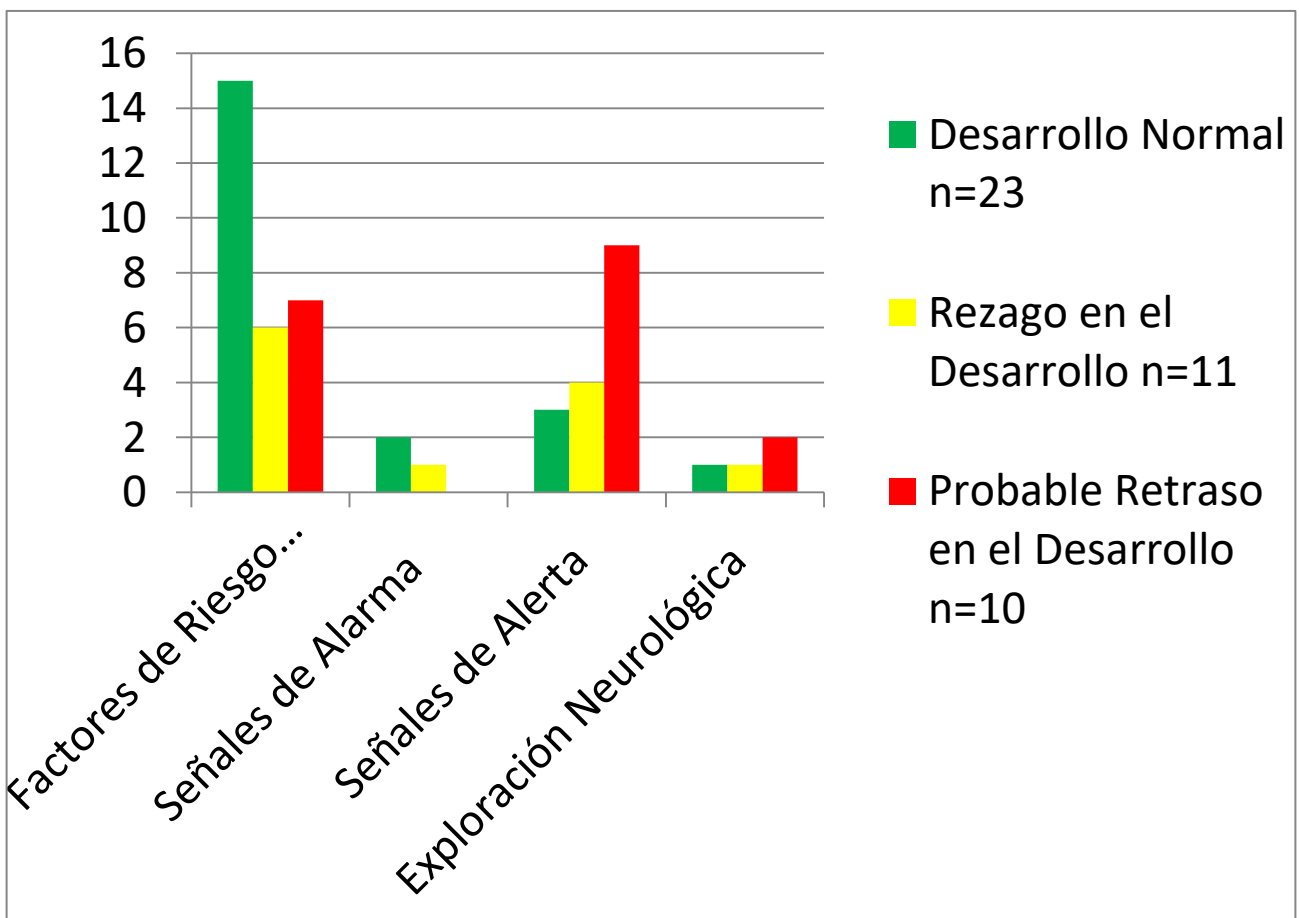
En el área de Lenguaje en el grupo de Desarrollo Normal el 100% (n=23) de los pacientes no presentó alteraciones a este nivel. En el grupo de Rezago en el Desarrollo en un 82% (n=9) ya presentaron alteraciones a este nivel y en un 18% (n=2) no presentaron alteraciones. En el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo en un 90% (n=9) de los pacientes presentaron alteración en el lenguaje y en un 10% (n=1) no lo llegó a presentar.

En el área Social en el grupo de Desarrollo Normal en un 96% (n=22) de los pacientes no presentaron alteraciones a este nivel en un 4% (n=1) si llegó a presentar alteraciones. En el grupo de Rezago en el Desarrollo en un 91% (n=9) no presentaron alteraciones a este nivel y el un 9% (n=1) si llegó a presentar alteraciones. En el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo en un 80% (n=8) no presentaron alteraciones a este nivel y en un 20% (n=2) si llegaron a presentar alteraciones en este rubro.

En el área Cooperativa en el grupo de Desarrollo Normal en un 52% (n=16) de los pacientes no aplicó esta modalidad, en un 30% (n=7) se reportó sin alteraciones y en un 0% de los pacientes se encontró alteraciones a este nivel. En el grupo de Rezago en el Desarrollo el 10% (n=1) presentó normalidad, sin embargo 90% (n=10) no aplicaba la valoración de dicha área. En el grupo con Probable Retraso en el Desarrollo en un 90% (n=9) no se aplicaba esta área y en el 10% (n=1) la prueba en esta área fue anormal para la edad.



Gráfica 3. Frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo por Áreas del Desarrollo



Gráfica 4. Frecuencia de alteraciones en los ejes del desarrollo

Cuadro 4. Características antropométricas en relación a la edad de inicio de tratamiento de sustitución hormonal

<i>Características</i>	<i>0-2 semanas (15 días) n=0 (%)</i>	<i>2-4 semanas (1 mes) n=16</i>	<i>5-12 semanas (2-3 meses) n= 26 (%)</i>	<i>>12 semanas (>3 meses) n=2 (%)</i>
Estado Nutricional				
Peso Normal	0 (0)	10 (62)	15 (57)	0 (0)
Desnutrición	0 (0)	3 (19)	2 (8)	0 (0)
Sobrepeso	0 (0)	1 (6)	6 (23)	0 (0)
Obesidad	0 (0)	2 (13)	3 (12)	2 (100)

Cuadro 4. Características antropométricas en relación a la edad de inicio de tratamiento sustitutivo hormonal.

De acuerdo al Cuadro 4 podemos observar que de los pacientes quienes iniciaron tratamiento con levotiroxina dentro de las primeras 2-4 semanas de vida extrauterina (VEU) 62% (n=10) presentó estado nutricional normal para la edad, en un 19% (n=3) presentaron desnutrición, en el 6% (n=1) presentaron sobrepeso y en el 13% (n=2) obtuvieron puntaje para obesidad. En el grupo de inicio de tratamiento dentro de las 5-12 semanas de VEU el 57% (n=15) presentó un estado nutricional normal, en un 8% (n=2) presentó desnutrición, en el 23% (n=6) con presencia de sobrepeso y finalmente en un 12% (n=3) con presencia de obesidad. En el grupo de inicio de >12 semanas de VEU en el 100% (n=2) se reportó la presencia de obesidad.

DISCUSIÓN

Actualmente el Hipotiroidismo Congénito es una patología prevalente en nuestro país y es una de las principales causas de retraso mental completamente prevenible gracias al diagnóstico oportuno por el tamiz neonatal e inicio temprano de tratamiento de sustitución tiroidea siendo el tiempo ideal dentro de los primeros 15 días de vida extrauterina y considerándose un inicio tardío posterior al 1er mes de vida poniendo en riesgo el desarrollo a nivel neurológico por la implicación de las hormonas tiroideas en el desarrollo del Sistema Nervioso Central dentro de los primeros 3 años de vida aproximadamente, sin embargo también se ha reportado casos de inicio temprano con alteración del neurodesarrollo por lo que es vital realizar pruebas validadas a nivel mundial enfocadas en la valoración del neurodesarrollo en la población pediátrica de esta manera detectando focos rojos o alteraciones de manera pronta y tomar medidas al respecto [1]

En la literatura médica encontramos estudios de investigación enfocados en la detección de alteraciones en el neurodesarrollo con diversas pruebas validadas de estudio. Nuestro estudio de igual manera utilizó la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) la cuál es una prueba hecha en México [27] con la finalidad de tamizar alteraciones en el desarrollo. En cuanto a nuestros resultados se captaron 44 pacientes activos en el servicio de Endocrinología Pediátrica del Centro Médico Nacional de Occidente quienes cumplieron los diferentes criterios de inclusión encontrándose que en un 52% de los pacientes tuvieron una prueba con resultado “Desarrollo Normal”, en un 25% de los pacientes tuvieron un resultado “Rezago en el Desarrollo” ya que no realizaban los ítems para su grupo etario correspondiente, sin embargo sí realizaban los ítems del grupo etario anterior y en un 23% de los resultados fue “Probable Retraso del Desarrollo” no realizando las pruebas correspondientes para su grupo y el grupo anterior.

En comparación con estudios nacionales podemos observar que también se reporta mayor casos con Desarrollo normal, y coincidiendo de manera similar con un desarrollo anormal en un 25% y en un 15% en un Desarrollo sospechoso siendo la muestra menor al de nuestro estudio. En estudios internacionales se reporta la mayor frecuencia de igual manera hacia una prueba del Desarrollo normal, sin embargo llega a variar en cuanto a los pacientes afectados ya que en un 19.5% se reportó como sospechoso y 6.5% anormal con mayor diferencia respecto a nuestro estudio, teniendo en cuenta que obtuvieron una muestra de mayor tamaño, sin embargo en estos estudios la edad de inicio era dentro de los primeros 15 días de VEU [29, 31]

La prueba EDI evalúa las 4 esferas básicas del neurodesarrollo: área motora gruesa y fina, lenguaje y social agregándose el área cooperativa para ciertos grupos etarios. En cuanto a los resultados de las pruebas se puede observar una tendencia en 1er lugar hacia mayor afección en el área de lenguaje tanto para el grupo de Rezago en el Desarrollo en un 82% como para el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo en un 90% de los pacientes, en 2do lugar el área del neurodesarrollo de mayor compromiso se observa tendencia en el área motora gruesa con mayor afección en el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo en un 80% de los pacientes. En 3er lugar el área afectada de mayor tendencia es la de motora fina, por último el área menos afectada o en 4to lugar es el área social. En cuanto al área cooperativa en la mayoría de las pruebas realizadas no aplicaba esta área en el 80% aproximadamente observándose que en el 89% que sí aplicaba este grupo el resultado fue normal.

En comparación con estudios nacionales e internacionales como el realizado en Veracruz por Daniel Javier Cab Figueroa y en Turquía en el hospital de Keçiören en el año 2017 por Ayse Derya Bulus y colaboradores así como el realizado por Gharib H y colaboradores donde se reporta mayor

afección en el área motora a diferencia de nuestro estudio donde el área de mayor afección fue el de lenguaje seguida de la motora semejándose al estudio de Boris Eduardo donde se reporta mayor afección en el área de lenguaje, concordando en el área social como la menos afectada. [23, 28, 29, 31]

La prueba EDI además de valorar las 5 esferas primordiales del neurodesarrollo también evalúa factores predisponentes o factores de riesgo que condiciones alteraciones del neurodesarrollo, así como señales de alerta y alarma además de una exploración neurológica general de los pacientes. En cuanto a los resultados de nuestras pruebas realizadas a nuestros paciente se pude llegar a observar que en los 3 grupos clasificados por el resultado de la prueba se observaron factores de riesgo biológico en 64% de los pacientes sin embargo en los pacientes con Desarrollo Normal hasta en un 65% contaron con factores de riesgo biológico por lo que no se puede determinar como un factor detonante para la presencia o no de alteraciones del neurodesarrollo.

En el ámbito de las señales de alerta se puede observar una tendencia de aumento gradual en los grupos de Rezago en el Desarrollo y mayormente en los pacientes con Probable Retraso en el Desarrollo, aunque hasta en un 13% de los pacientes con Desarrollo Normal presentaron dichas señales de alerta por lo que no se puede concluir que la presencia de señales de alerta sea un factor pivote para la evolución hacia alteraciones en el neurodesarrollo.

En el apartado de señales de alarma se puede observar una tendencia en aumento mayor en el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo aunque de igual manera en un 4% de los pacientes con Desarrollo Normal presentaron señales de alarma por lo que la presencia o no de señales de alarma no es sugestivo de afección en el desarrollo, aunque entre más señales de alarma si mayor tendencia a alteraciones del desarrollo

Alteraciones en la exploración neurológica la tendencia observada es mayor presencia de las mismas de manera mínima a mayor afección del neurodesarrollo predominando en el grupo de Probable Retraso en el Desarrollo, ya que pacientes con Desarrollo Normal en muy mínima cantidad presentaron alteraciones a este nivel.

En el rubro de las características clínicas evaluadas en nuestro estudio de investigación, se estudió la edad de inicio de tratamiento con Levotiroxina como factor de riesgo para alteraciones en el neurodesarrollo teniendo en cuenta que un inicio tardío es posterior a las 4 semanas de vida extrauterina (VEU) encontramos en nuestro trabajo de investigación un inicio tardío en la mayoría de los pacientes con mayor frecuencia entre el segundo y tercer mes de VEU siendo la principal causa reporte tardío del resultado del tamiz neonatal y a la no toma del mismo a comparación de estudios internacionales donde la media de edad de inicio de tratamiento reportada es de 12.7 +/- 4.3 días. En relación con los diversos resultados de la prueba EDI podemos observar que los pacientes con mayor alteraciones en el desarrollo (grupo de Probable Retraso en el Desarrollo) tuvo un inicio tardío del tratamiento sustitutivo con Levotiroxina hasta en un 90%, sin embargo pacientes con Desarrollo Normal iniciaron de manera tardía, inclusive el 9% de los pacientes inició posterior a las 12 semanas de VEU, por lo que podemos deducir que la edad de inicio es uno de los factores principales para la presencia o no de alteraciones del neurodesarrollo sin embargo no es un factor detonante o único en la presencia de las mismas.

En el estudio elaborado en 2017 por Ayse Derya Bulus no se logra confirmar la edad de inicio, la causa etiológica, dosis inicial de Levotiroxina así como la adecuación del mismo en los 2 primeros

años de vida con la afección en el neurodesarrollo sin embargo su edad de inicio de tratamiento en promedio está dentro de los primeros 15 días [31]

En cuanto a la prematurez no se observa que sea un factor primordial o de riesgo en el desarrollo de alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito.

La medición de la TSH al diagnóstico y el grado de severidad como factor de riesgo para la presencia o no de alteraciones del neurodesarrollo en nuestro estudio se observa que el gran porcentaje de los pacientes estudiados contaba con una TSH entre 41-500 (mIU/ml) sin embargo no se observa que ha mayor TSH mayor predisposición al desarrollo de alteraciones en el neurodesarrollo. En comparación con otros estudios de talla internacional se concuerda en que los niveles de TSH y de T4 no está comprobada la asociación a mayor afección en el neurodesarrollo [31]

En cuanto al perímetro cefálico no se observó mayor frecuencia a alteraciones del neurodesarrollo tanto en perímetro cefálico por debajo del percentil 3 como por arriba del percentil 97.

En el ámbito de las características antropométricas observamos que la mayoría de los pacientes estudiados contaban con un estado nutricional adecuado para la edad ya sea por IMC o por la relación peso/talla. De acuerdo a otros estudios nacionales el mayor porcentaje presentó un peso en percentiles normales para la edad, seguido de peso mayor al esperado y por último con un peso bajo asemejándose a la frecuencia en nuestro estudio de investigación [29]

En cuanto a la relación del estado antropométrico con la edad de inicio de Levotiroxina no se logra observar mayor frecuencia de sobrepeso en pacientes con inicio tardío del tratamiento sustitutivo con Levotiroxina, aunque de los pacientes con inicio de tratamiento mayor a las 12 semanas el 100% presentó obesidad, sin embargo la muestra en estos pacientes es mínima.

Dentro de las principales limitaciones en nuestro estudio tenemos que no se logró completar mayor muestra por motivos de pandemia actual no pudiendo captar pacientes en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como se observó que durante la realización de la prueba EDI en algunos niños, siendo mínimo, se rehusaban a la realización de ciertos aspectos de las pruebas por miedo al ambiente hospitalario y poca cooperación teniendo que basarnos en la afirmación de la madre de la realización de estos ítems en casa. Al igual que no se tomaron algunas otras consideraciones como el control en el primer año de vida, causas etiológicas ya que en esta unidad no se cuenta con los recursos necesarios para la misma como lo es el gammagrama con yodo 131 (I-131) para detección de más factores relacionados con la alteración en el neurodesarrollo.

De esta manera se deja abierta la posibilidad para continuar con este protocolo de investigación, para mayor áreas de oportunidad con la finalidad de mayor confiabilidad del estudio por medio de aumento de la muestra a estudiar, así como tomar en cuenta otras variables como lo es el seguimiento durante el primer año de vida y control de la enfermedad por perfiles tiroideos de control, la determinación por estudios de gabinete de las causas etiológicas, y llevar un seguimiento adecuado por el servicio de Pediatría Médica.

CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con Hipotiroidismo Congénito menores de 5 años es del 48%, es decir en 4 de cada 10 niños con dicha patología.
- 2.- El área de lenguaje se mostró con mayor afección en un 86% de los pacientes con alteraciones del neurodesarrollo, seguido del área motora gruesa en un 43% de los pacientes, posteriormente el área motora fina en un 29% de los pacientes y finalmente el área social en un 14%.
- 3.- La edad de inicio de tratamiento sustitutivo hormonal en la mayoría de los pacientes fue de manera tardía con una media de 10.4 semanas (2 meses y medio)
- 4.- La edad de inicio de tratamiento con Levotiroxina es uno de los factores principales para la predisposición a la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo, sin embargo no es un factor exclusivo o único para la generación de dichas alteraciones.
- 5.- La TSH al diagnóstico y el grado de severidad de la misma, no se encontró como una de las características clínicas pivote para la predisposición a alteraciones en el neurodesarrollo.
- 6.- Es mayor la frecuencia de Hipotiroidismo Congénito en el sexo Femenino en una relación 2:1.
- 7.- El resultado alterado del Tamiz Tardío por falla en la comunicación hacia los padres de familia se encontró como una de las principales causas de retraso en el inicio de tratamiento sustitutivo hormonal.
- 8.- Dentro de las características antropométricas de los pacientes con Hipotiroidismo Congénito e inicio tardío del tratamiento no se encontró mayor frecuencia de sobrepeso u obesidad.
- 9.- Es fundamental el adecuado seguimiento pediátrico y realización de pruebas del neurodesarrollo de manera continua en pacientes menores de 5 años con Hipotiroidismo Congénito con la finalidad de detección temprana de alteraciones a dicho nivel para manejo multidisciplinario oportuno evitando mayor progresión de dichas alteraciones inclusive mayores gastos económicos al sector salud.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



Bibliografía

- [1] Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob F. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. Chile: Rev Med Chile; 2017 145: 1579-1587 [Enero 2019].
- [2] CENETEC. Prevención, detección y diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el primer nivel de atención. México D.F: ISSSTE; 2015 [Marzo 2019]. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.
- [3] Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Flores-Escamilla R, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. Rev Mex Pediatr 2017; 84(5):204-209. [Marzo 2019]
- [4] Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Tamiz Neonatal Detección y Tratamiento Oportuno e Integral del Hipotiroidismo Congénito. México, D.F; 2007. [Marzo 2019]
- [5] Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Salud Publica Mex 2004; 46:141-148. disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html> [Marzo 2019]
- [6] Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. Rev Mex Pediatr 2018; 85(1):34-40 [Marzo 2019]
- [7] LaFranchi S, Geffner M, Hoppin A. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate. Wolters Kluwer. Nov 2018. Disponible en www.uptodate.com [Marzo 2019]
- [8] Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014. USA Mar;28(2):175-87. Epub 2013 Jun 18 [Marzo 2019]
- [9] Castilla-Peón M. Hipotiroidismo Congénito. Elsevier, México D.F. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(2):140---148. Junio 2015. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.05.001> [Marzo 2019]
- [10] Nagasaki K, Asami T, Ogawa Y, Kikuchi T, Uchiyama M. A study of the etiology of congenital hypothyroidism in the Niigata prefecture of Japan in patients born between 1989 and 2005 and evaluated at ages 5-19. Thyroid. 2011;21(4):361. Japan. [Marzo 2019]
- [11] Grob L F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo Congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. Chile 2012. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-49 [Marzo 2019]
- [12] Rodríguez-Sánchez A, Chueca-Guindulain M, Alija-Merillas M, Ares-Segura S, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. España 2018. An Pediatr (Barc). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.002> [Junio 2019]
- [13] Foley TP Jr. Hypothyroidism. Pediatr Rev. 2004; 25(3): 94-100.
- [14] Mayayo-Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. España 2011. Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:150-65. [Marzo 2019]

[15] Wassner AJ. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2017; 19(4): 291-301.

[16] Ortiz A, Pinzón A, Fonseca S, Martínez-Vega A. Prevalencia de hipotiroidismo congénito y factores asociados a neonatos nacidos en un hospital del área metropolitana de Bucaramanga entre junio de 2014 y junio de 2015. Colombia 2016. *Rev. Fac. Cienc. Salud UDES (Bucaramanga)* (En línea)- Vol 3- No. 1. Suplemento 1 –Enero-Junio 2016 p28.

[17] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) CDC Grand Rounds: Newborn screening and improved outcomes. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(21):390.

[18] Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. USA 2014. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):175-87. Epub 2013 Jun 18. [Marzo 2019]

[19] Hallett A, Evans C, Moat S, Barton J, Warner J, Gregory JW. Hypothyroidism in preterm infants following normal screening. *Ann Clin Biochem*. 2011; 48: 572-574.

[20] American Academy of Pediatrics. Rose SR, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, and the Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117:2290-303.

[21] Rodríguez- Sánchez A, Ruidobro-Fernández B, Dulín-Íñiguez, Rodríguez-Arno M. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. Madrid, España 2014. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; Volumen 5. Suplemento 2 [Marzo 2019]

[22] Cebeci AN, Güven A, Yildiz M. Profile of hypothyroidism in Down’s syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5:116--20.

[23] Calle-Ulloa B, Calle-Saquipay A, Hurtado-Matute J, Cabos-Castro J, Pinos-Britos M. Neurodesarrollo en el hipotiroidismo congénito y sus particularidades electroencefalográficas. Cuenca, Ecuador 2016. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca*. Diciembre de 2016. 34 (3): 41-46 [Marzo 2019]

[24] Komur M, Ozen S, Okuyaz C, Makharoblidze K, Erdogan S. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III. *Brain & development* 2013; 35 (5): 392-7

[25] Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, Leger J. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (2): 785-93.

[26] De La Parra CA. Evaluaciones psicométricas del programa de seguimiento de niños con fenilquetonuria e hipotiroidismo congénito. *Revista chilena de pediatría*. 2008; 79: 103-9.

[27] Antonio Rizzoli-Córdoba, Lourdes Schnaas-Arrieta, Silvia Liendo-Vallejos, Guillermo Buenrostro-Márquez, et al. Validación de un instrumento para la detección oportuna de problemas de desarrollo en menores de 5 años en México. México, D.F 2013. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(3):195-208 [Marzo 2019]

[28] Secretaría de Salud. Manual para la aplicación de la prueba evaluación del desarrollo infantil “EDI”. México, D.F 2013. [Mayo 2019]

[29] Cab-Figueroa D. Desarrollo neurológico en el paciente con hipotiroidismo congénito (tesis) Veracruz, Ver, México. 2009 [Marzo 2019]

[30] Arreola-Ramírez G, Barrera-Reyes R, Jiménez-Quiroz R, Ramírez-Torres M, et al. Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito. México, D.F. antecedente de hipotiroidismo congénito. Perinatol Reprod Hum 2005; 19: 141-151. disponible en internet: www.imbiomed.com.mx. [Mayo 2019]

[31] Derya-Bulus A, Tiftik E. Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver developmental screening test. Turquía 2017. J Pediatr Endocrinol Metab 2017; 30(10): 1061–1066. Disponible en <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0188> (Internet) [Junio 2019]



Anexo 1. Hoja de recolección de datos:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“TAMIZAJE DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO MENORES DE 5 AÑOS.

Folio: _____ Edad: _____
 Sexo: _____ Prematuro Si___ No___ SDG: _____
 Edad corregida: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Fecha de aplicación: _____
 Nombre de la persona responsable: _____

Edad al diagnóstico de hipotiroidismo congénito: _____
 ¿Se realizó tamiz neonatal? Si___ No___ Resultado _____
 Tratamiento actual: Si___ No___ ¿Cuál? _____ Dosis: _____
 Diagnóstico etiológico del hipotiroidismo congénito: Si___ No___ ¿Cuál? _____
 ¿El paciente es mayor a 3 años de edad? Sí___ No___
 ¿Se realizó revaloración de su enfermedad a los 3 años de edad? _____
 TSH al inicio del tratamiento _____ T3 _____ T4 _____ T4 Libre _____
 Antecedente de Hipoxia/Asfixia Perinatal Si___ No___ APGAR _____
 Peso _____ Talla _____ Estado nutricional _____

• **Factores de riesgo biológico**

Control prenatal: Si___ No___	Número de consultas: _____
Presencia de sangrado, IVU, Cervicovaginitis, Hipertensión y/o enfermedades sistémicas	Sí___ No___
Embarazo menor a 34SDG	Sí___ No___
Peso al nacimiento <1500 grs	Sí___ No___
Retardo en la respiración al nacimiento	Sí___ No___
Circular de cordón al parto	Sí___ No___
Hospitalización en UCIN mayor a 4 días	Sí___ No___
Madre menor a 16 años al parto	Sí___ No___

Señales de alerta: Sí___ No___ ¿Cuáles? _____

Perímetro Cefálico: _____cm Percentil: _____ Z Score: _____

Exploración Neurológica:

- 1.- ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo? Sí ___ No ___
- 2.- ¿Presenta alteración o asimetría en la movilidad de ojos o expresión facial? Sí ___ No ___
- 3.- ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de 2 DE para su edad? Sí ___ No ___

1		
2		
3		

Señales de alarma: Sí ___ No ___ ¿Cuáles? _____

Áreas del desarrollo:

Inicial			
1			Resultado
2			
3			
4			

	Inicial			
			Grupo anterior	
MG	1			
	2			
	3			
	Resultado			
MF	1			
	2			
	3			
	Resultado			
LE	1			
	2			
	3			
	Resultado			
SO	1			
	2			
	3			
	Resultado			
CO	1			
	2			
	3			
	Resultado			

Resultado de la prueba:

- Desarrollo normal
- Rezago en el desarrollo
- Riesgo de retraso del desarrollo.

Nombre de quién elaboró la prueba: _____

Anexo 2. Formato de aplicación de prueba EDI.

FORMATOS DE APLICACIÓN PARA LA PRUEBA EDI

FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO (página 14)

Los ítems de Factores de Riesgo Biológicos son los mismos para todos los grupos de edad.

1. Asistencia a dos o menos consultas prenatales.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
2. Presencia de sangrados, infecciones de vías urinarias o cervicovaginitis, presión alta y enfermedades sistémicas durante el embarazo.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
3. Gestación menor a 34 semanas.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
4. Peso de su niño al nacer 1500 g. o menos.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
5. Retardo en la respiración y circular de cordón durante el parto.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
6. Hospitalización de su niño(a) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o antes del mes de vida con una duración mayor a 4 días.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
7. Madre menor a 16 años al momento del parto.	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (página 16)

Los ítems de Exploración Neurológica son los mismos para todos los grupos de edad.

**1. ¿Presenta alteración en la movilidad de alguna parte del cuerpo?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**2. ¿Presenta alteración o asimetría en la movilidad de ojos o expresión facial?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**3. ¿Presenta perímetro cefálico por arriba o debajo de 2 desviaciones estándar para su edad?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICO (página 70)

SEÑALES DE ALERTA (página 18)

**1. Al evaluar el tono muscular de su niño(a), ¿lo(a) siente totalmente flácido(a) ó presenta rigidez de sus extremidades?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
**2. En la evaluación de los reflejos de Moro, prensión palmar y plantar, ¿falta uno de estos 3 reflejos?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
3. ¿Su hijo(a) tiene problemas para comer: se atraganta; se pone morado; presenta problemas para succionar?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO
4. ¿Considera que el desarrollo de su niño(a) es inadecuado?	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	NO

ÁREAS DEL DESARROLLO (página 19)

•CALIFIQUE por ÁREA DE DESARROLLO EL GRUPO DE EDAD, de acuerdo a los siguientes criterios: 2 respuestas acreditadas: *Verde*; 1 o ninguna respuesta acreditada: *Rojo*. El resultado deberá reflejarse en color, no en cifras.

01 Área de Desarrollo: Motriz Gruesa

**1. Cuando su bebé está acostado(a) boca abajo, ¿puede voltear su cabeza para los dos lados?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Cuando desviste a su bebé, ¿patea y mueve los brazos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

01 Área de Desarrollo: Motriz Fina

1. ¿Su bebé mantiene las manos cerradas la mayor parte del tiempo?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
**2. Cuando le da en la mano una sonaja a su bebé ¿la retiene durante al menos 3 segundos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

01 Área de Desarrollo: Lenguaje

1. ¿Su bebé se tranquiliza cuando escucha su voz?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Hace algún ruido con la boca, llora cuando está incómodo(a) o quiere comer?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

01 Área de Desarrollo: Social

1. Cuando llora, ¿se tranquiliza al hablarle o levantarlo(a)?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
**2. Cuando usted está frente a su bebé, ¿sigue con la mirada sus movimientos?	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>	SI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (página 70)

CALIFICACIÓN: Grupo A (página 11)

Anexo 3: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar _____ a _____ del mes _____ del año _____.

Responsables del estudio:

Dra. Ana Laura López Beltrán
Dr. Adrián Eduardo Cuenca Bravo
Dra. Aleida de Jesús Rivera Hernández
Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Propósito del estudio:

Se les invita a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología de los Hospitales de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, con registro _____, ya que en su hijo(a) se encuentra con diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito con riesgo de presencia de detención de su desarrollo físico y mental normal así como riesgo de Retraso Mental definitivo

Este estudio tiene como objetivo conocer la frecuencia de pacientes con enfermedad tiroidea que presentan riesgo de detención en su desarrollo y/o habilidades físicas y mentales normales para su edad, además de riesgo de retraso mental habitual en pacientes menores de 5 años con hipotiroidismo congénito.

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hijo(a) otros pacientes con la misma enfermedad.

La participación de su hijo es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

Procedimientos:

El estudio consiste en realizar la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) la cual consiste en diferentes pruebas de acuerdo a su edad que evalúan el riesgo de presentar detención del desarrollo físico y/o mental así como la presencia de riesgo de retraso mental evaluando 4 áreas principales de su desarrollo en base a si realiza o no diversas actividades de acuerdo a su edad, como si ya sostiene su cabeza, si se sienta adecuadamente sin apoyo, gateo, si se pone de pie, si puede caminar, subir escalones, acomoda objetos pequeños, dice su nombre, o puede decir “mamá” o “papá” así como si convive con otros niños, interacciona con sus juguetes, entre otros aspectos importantes para evaluar su desarrollo físico y mental normal, otorgando una calificación final con desarrollo normal para su edad o riesgo de detención y/o retraso físico y mental.

La participación de su hijo(a) consistirá en realizarle las diversas pruebas de acuerdo al grupo de edad correspondiente en base a la guía de aplicación de EDI. Con duración aproximada de la prueba de 30 minutos a 1 hora.

Posibles riesgos y molestias

Por la participación en el estudio, el único riesgo, siendo bajo, es el de presentar algún incidente a la realización de las diferentes pruebas, sin embargo estas pruebas no ponen en riesgo la salud, vida e integridad de paciente no causa dolor, solo la molestia del tiempo de realización de las diferentes pruebas así como siempre estará acompañado por usted y por médicos estando presentes todo el tiempo ante cualquier eventualidad.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hijo(a), en caso de detectar detención del desarrollo físico o mental o presencia de retraso mental, la información será enviada a sus médicos tratantes de Endocrinología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso o si requiere evaluación por otro especialista médico. Los resultados contribuirán al conocimiento de la presencia de detención del desarrollo físico y mental para su edad así como de riesgo de retraso mental

Participación o retiro

La participación de su hijo en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hijo como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el Hospital de Pediatría correspondiente, ya sea el Centro Médico Nacional Siglo XXI o Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hijo(a) participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tienen como usuarios de los Hospitales de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI y Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.

Privacidad y confidencialidad

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hijo(a) (como su nombre, teléfono, dirección, así como otros datos personales) serán guardadas de manera confidencial y por separado y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hijo(a).

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Endocrinología y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hijo(a) está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo(a). La identidad de su hijo(a) será protegida y ocultada.

Declaración de consentimiento informado

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los

investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi participación en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores (Tel: 33-1511-8926) así como del Comité de Ética en Investigación (CEI) registro CONBIOÉTICA-09-CEI-009-20160601 con correo electrónico comiteeticainv.imss@gmail.com para resolver cualquier dudas sobre los derechos como participante. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hijo(a), nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

Nombre y Firma del Padre de la Participante

Nombre y Firma de la Madre de la Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmaron este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y Firma del Testigo 1

Parentesco con participante

Nombre y Firma del Testigo 2

Parentesco con participante