



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**Asociación entre afectación del desarrollo cognitivo
medido por la escala de Wechsler y etiología del
hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital**

Miguel Hidalgo

TESIS

PRESENTADA POR

Joel Antonio Rojas Góngora

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA**

ASESORES

Dra. María Pía Martínez Gigena

Psic. Angélica Campos Luevano

Dra. Alma Rosa De Luna Sosa

Dr. Rodolfo Delgadillo Castañeda

Aguascalientes, Aguascalientes, Febrero 2022



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 06/01/22

NOMBRE: Joel Antonio Rojas Góngora ID 268810

ESPECIALIDAD: PEDIATRIA MEDICA LGAC (del posgrado): Crecimiento, Desarrollo y Morbimortalidad pediátrica

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TITULO: Asociación entre afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y etiología del hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):

DESCRIPCION DE PATOLOGÍAS PEDIÁTRICAS

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Si x
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dra. Paulina Andrade Lozano

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seg de los alumnos.

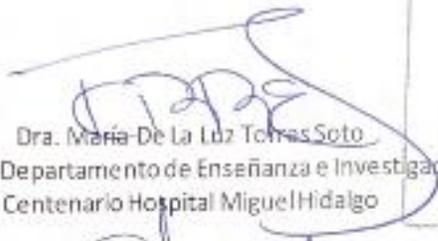


CARTA DE ACEPTACIÓN
"ASOCIACIÓN ENTRE AFECTACIÓN DEL DESARROLLO COGNITIVO MEDIDO POR LA ESCALA DE WECHSLER
Y ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO."

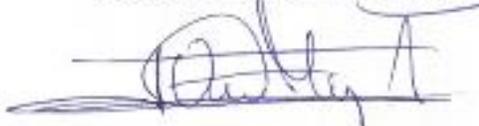
TESIS PRESENTADO POR

Joel Antonio Rojas Góngora

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA


Dra. María De La Luz Torres Soto
Jefe Del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo




Dr. Víctor Antonio Monroy Colín
Jefe del Departamento de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


Dr. Ernesto Obregón Zúñiga
Profesor Titular Del Curso de Pediatría
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


Dra. María Pía Martínez Gigena
Médico Adscrito y Profesor Adjunto de Pediatría
Asesor Clínico
Centenario Hospital Miguel Hidalgo




Psic. Angelica Campos Luevano
Psicóloga Adscrita
Asesor Clínico
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


Dra. Alma Rosa De Luna Sosa
Médico Adscrito y Profesor Del Núcleo Académico Básico De Pediatría
Asesor Metodológico
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


~~Dr. Rodolfo Delgado Castañeda
Médico Externo y Asesor Metodológico~~



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/089/21
Aguascalientes, Ags., a 18 de Octubre de 2021

DR. JOEL ANTONIO ROJAS GÓNGORA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 23 de Septiembre de 2021, con número de registro **2021-R-37** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

ASOCIACIÓN ENTRE AFECTACIÓN DEL DESARROLLO COGNITIVO MEDIDO POR LA ESCALA DE WECHSLER Y ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CI/085/21
Aguascalientes, Ags., a 18 de Octubre de 2021

**DR. JOEL ANTONIO ROJAS GÓNGORA
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 23 de Septiembre de 2021, con número de registro **2021-R-37** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"ASOCIACIÓN ENTRE AFECTACIÓN DEL DESARROLLO COGNITIVO MEDIDO POR LA ESCALA DE WECHSLER Y ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

30 de Diciembre del 2021, Aguascalientes, Ags.

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Joel Antonio Rojas Góngora*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Asociación entre afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y etiología del hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Maria Pía Martínez Gigena
María Pía Martínez Gigena

ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, BUAA.
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a Dios, por sus maravillosos designios, por la capacidad y darme la oportunidad de continuar con mi trayectoria académica, por fortalecerme en los días complicados y guiarme en mi proceso de formación como profesionista

A mis padres de quien sigo siendo y seré hasta mi último día, gracias a ellos me convertí en todo lo que soy, su ayuda incondicional ante todas mis decisiones, acertadas o erradas me han dado fuerzas y empuje para los retos de la vida diaria, en todos los aspectos, les agradezco por enseñarme lo que el amor de padres puede ser, por darme la confianza, seguridad, y enseñándome que lo más importante en la vida es servir a Dios y a mi prójimo.

A mis hermanos Yutzil y Paúl, sin ustedes mi vida no sería la misma. Gracias por creer siempre en mí, por tantas risas y momentos juntos, deben de saber que ustedes me impulsan a ser mejor cada día, los amo y admiro como a nadie.

A mi prometida, mejor amiga y mi compañera de vida, Kenia, quien me ha impulsado a una constante superación, gracias por tu amor incondicional, tu paciencia y fortaleza, por acompañarme día a día aún en la distancia.

A mi familia y amigos por su apoyo incondicional, sus oraciones y buenos deseos.

A mis maestros por encausar su energía a transmitirnos conocimientos, sentido y experiencia a través de clases y correcciones; son ellos quien por su propio ejemplo viviente con su actuar diario como médicos y como personas nos hacen saber el camino deseado para nuestra propia vida. En especial a mis asesores Dra. Pía, Psic. Angélica, Dra. Alma De Luna, Dr. Delgadillo por su apoyo en la realización de este trabajo, la orientación, las facilidades y su paciencia.

A mis queridos compañeros, amigos y ahora hermanos: Alejandra, Elsa, Patricia, Estrella, Jorge y Daniel, esta aventura no hubiera sido la misma sin ustedes, ha sido un placer haber coincidido con ustedes en estos años.

A todos los pacientes de los cuales aprendí más que de los libros, por su enorme cariño y sus atenciones.

A nuestra casa durante estos tres años CHMH, y a nuestra casa de estudios, la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

DEDICATORIA

A Dios

A mis papás

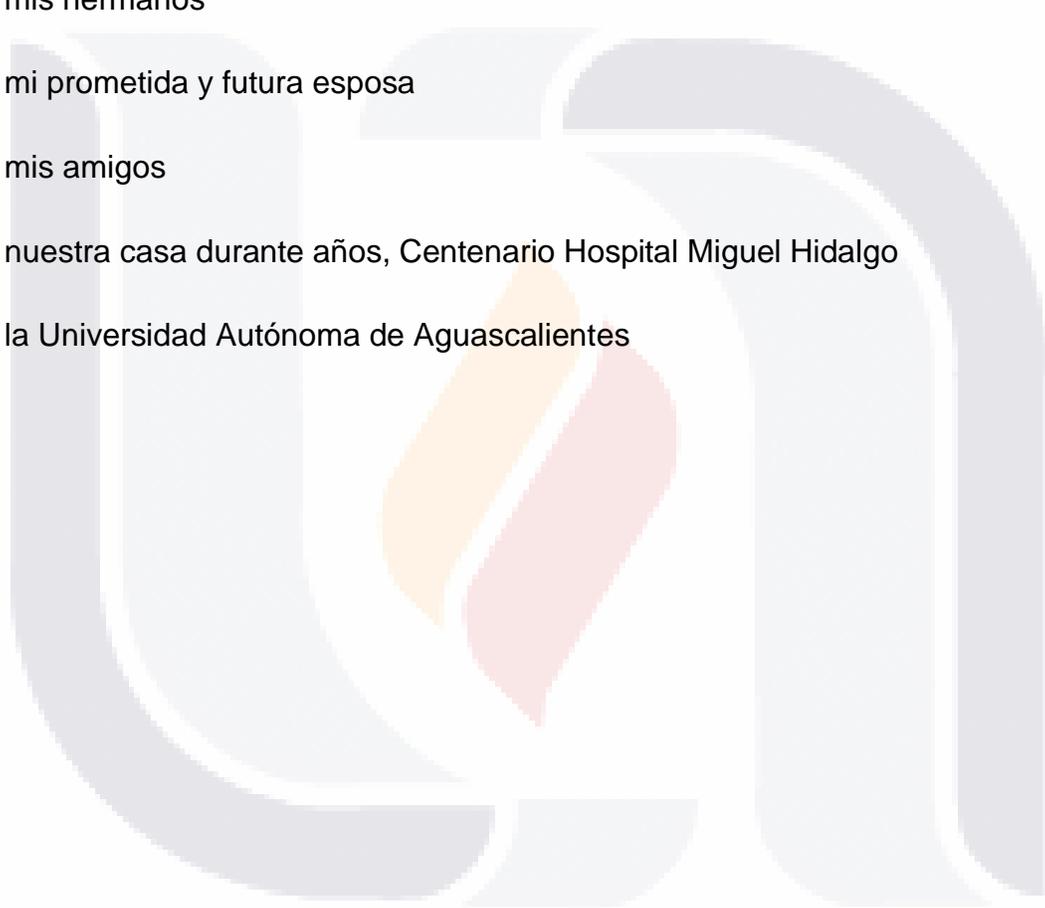
A mis hermanos

A mi prometida y futura esposa

A mis amigos

A nuestra casa durante años, Centenario Hospital Miguel Hidalgo

A la Universidad Autónoma de Aguascalientes



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	2
ÍNDICE DE GRÁFICAS	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPITULO I	7
MARCO TEÓRICO	7
1.1 INTRODUCCIÓN.....	7
1.2 CLASIFICACIÓN.....	7
1.2.1 <i>Hipotiroidismo congénito primario</i>	7
1.2.2 <i>Hipotiroidismo congénito central</i>	10
1.2.3 <i>Hipotiroidismo permantente y transitorio</i>	13
1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	14
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	15
1.4.1 <i>Manifestaciones congénitas</i>	16
1.5 IMPLICACIÓN COGNITIVA	19
1.5.1 <i>El papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cognitivo</i>	20
1.6 EVALUACIÓN COGNITIVA DEL TEST WESHLEER.....	25
CAPÍTULO II	26
JUSTIFICACIÓN	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
HIPOTESIS	27
OBJETIVOS	28
OBJETIVO GENERAL.....	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
CAPÍTULO III.....	29
MATERIALES Y MÉTODOS	29
TIPO DE ESTUDIO.....	29
DISEÑO.....	29
LUGAR DE APLICACIÓN DE ESTUDIO	29
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	29
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	30
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
CAPÍTULO IV	31
RESULTADOS	31
CAPÍTULO V	37

DISCUSIÓN.....	37
CAPÍTULO VI	41
CONCLUSIÓN.....	41
CAPÍTULO VII	42
GLOSARIO.....	42
ANEXOS.....	43
BIBLIOGRAFÍA.....	47

ÍNDICE DE TABLAS

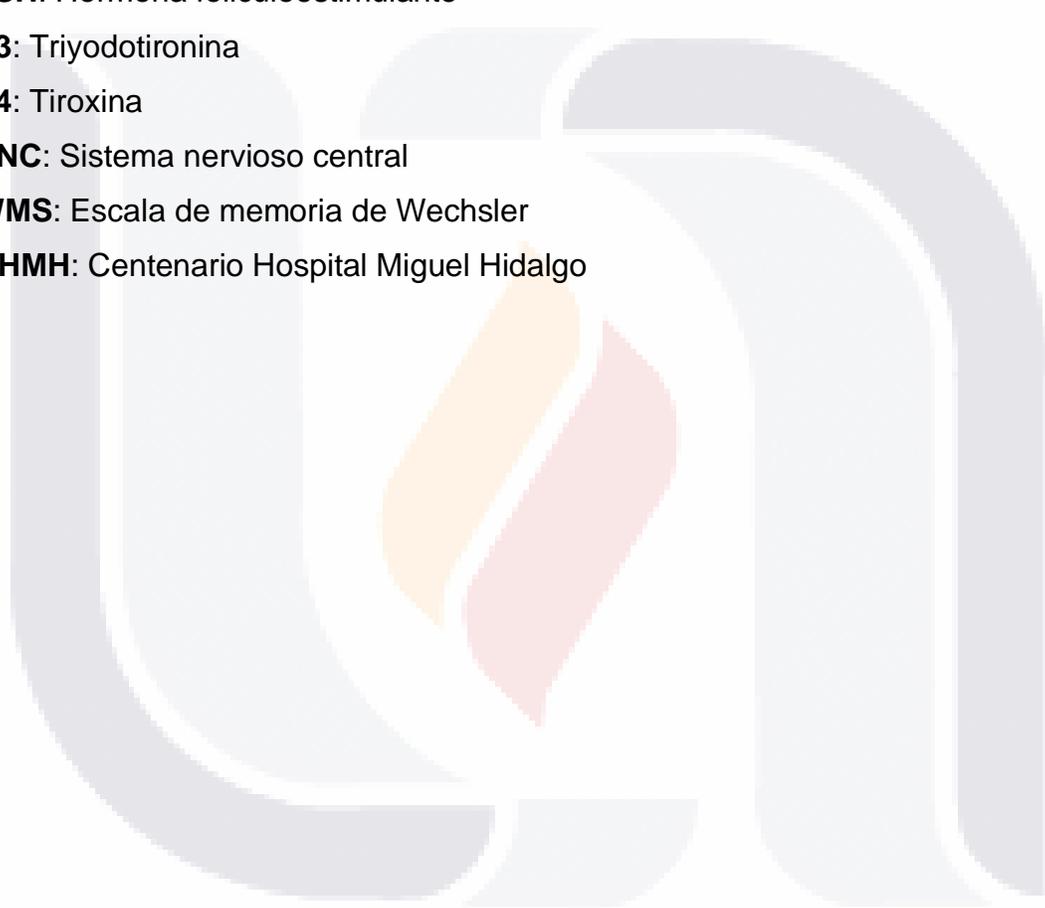
Tabla 1. Características clínicas de síndromes asociados con disgenesia de tiroides.....	8
Tabla 2. Clasificación y etiología del hipotiroidismo congénito	17
Tabla 3. Prueba de W en relación al género	31
Tabla 4. Prueba de W en relación a la etiología	33
Tabla 5. Prueba de W en relación a la gravedad al diagnóstico	34
Tabla 6. Rangos promedio en la prueba de Weschler Preschool and Primary Scale (WPPSIIV)	34

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución por sexo	31
Gráfica 2. Distribución por días a edad de diagnóstico.....	32
Gráfica 3. Distribución por etiología	32
Gráfica 4. Distribución de resultado de prueba de Weschler en los 24 pacientes.....	33
Gráfica 5. Kruskal-Wallis con edad al diagnóstico con resultado de test de Wechsler.....	35
Gráfica 6. Kruskal-Wallis con TSH inicial con resultado de test de Wechsler.....	36
Gráfica 7. Kruskal-Wallis con T4total inicial con resultado de test de Wechsler...	36

ACRÓNIMOS

- HC:** Hipotiroidismo congénito
TSH: Hormona estimulante de tiroides
TRH: Hormona liberadora de tirotrópina
FSH: Hormona foliculoestimulante
T3: Triyodotironina
T4: Tiroxina
SNC: Sistema nervioso central
WMS: Escala de memoria de Wechsler
CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo



RESUMEN

INTRODUCCIÓN El hipotiroidismo congénito es la principal causa endocrina que produce retraso mental susceptible de prevención

OBJETIVOS: Señalar si existe asociación entre la afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y la etiología del hipotiroidismo congénito en pacientes pediátricos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

METODOLOGÍA: Observacional de corte transversal, prospectivo, comparativo y descriptivo

RESULTADOS: En el presente estudio de un total de 24 pacientes analizados (n=24) de los cuales el 79.2 % pertenecen al género femenino y 21 % al género masculino. Con una edad promedio de 59.88 (σ 96.13), Según su etiología: ectopia de 41.7%, agenesia 54.2% e hipoplasia de 4.2 %; la gravedad al diagnóstico fue de 79.2%; el 66.7% tenían prueba normal, 12.5% limítrofe y con discapacidad el 20.8%. El promedio de la TSH inicial en los 24 pacientes es de 130.40 (σ 165), T4 total de 5.46(σ 7.37). El rango promedio de TSH para la prueba WPPSH-IV normal fue de 11.84, 15.67 en la prueba limítrofe y 12.7 en la discapacidad ($p= 0.593$); T4t para prueba normal con un rango promedio de 12.78, limítrofe de 8.17 y para discapacidad de 14.20 ($p=0486$)

CONCLUSIONES: No existe en nuestro estudio asociación estadísticamente significativa de la discapacidad intelectual con la etiología del hipotiroidismo congénito debido al tamaño de la muestra.

ABSTRACT

INTRODUCTION Congenital hypothyroidism is the main endocrine cause that produces mental retardation that can be prevented

OBJECTIVES: To indicate whether there is an association between the impairment of cognitive development measured by the Wechsler scale and the etiology of congenital hypothyroidism in pediatric patients at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

METHODOLOGY: Cross-sectional, prospective, comparative and descriptive observation

RESULTS: In the present study, a total of 24 patients analyzed ($n = 24$) of which 79.2% belong to the female gender and 21% to the male gender. With an average age of 59.88 (σ 96.13), according to its etiology: ectopy of 41.7%, agenesis 54.2% and hypoplasia of 4.2%; severity at diagnosis was 79.2%; 66.7% had a normal test, 12.5% borderline and 20.8% disabled. The mean initial TSH in the 24 patients is 130.40 (σ 165), T4total of 5.46 (σ 7.37). The mean TSH range for the normal WPPSH-IV test was 11.84, 15.67 in the borderline test, and 12.7 in disability ($p = 0.593$); T4t for normal test with an average range of 12.78, borderline of 8.17 and for disability of 14.20 ($p = 0.486$)

CONCLUSIONS: There is no statistically significant association of intellectual disability with the etiology of congenital hypothyroidism due to sample size in our study

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito fue descrito desde el siglo XV, sin embargo, fue determinado el termino cretinismo a los cristianos de la región alpina occidental de Saboya, los cuales padecieron en el siglo XVIII la disfunción tiroidea congénita y endémica propia caracterizada por retraso mental, enanismo y fascies toscas. (55)

Curling en 1850 describió el primer niño con manifestaciones de HC y la ausencia de la glándula tiroides en la autopsia, mientras que Osler relacionó la deficiencia de la función tiroidea y los cambios característicos encontrados en el cretinismo esporádico. (56) Bruchy y McCune (1944) relataron el desarrollo mental de niños hipotiroideos con tratamiento adecuado y este concepto fue ampliado por otros investigadores; Smith y colegas en 1957 revisaron 128 casos y a principios de los años 70, Raiti y Newns (1971) y Klein y colaboradores (1972) documentaron que el tratamiento antes de 3 meses de edad mejora el pronóstico para el desarrollo mental en los infantes con HC, ellos mostraron que ocurría un daño cerebral irreversible si el tratamiento no era iniciado antes de los 3 meses. (56)

Mediante el Tamiz se sabe que la prevalencia mundial de HTC es de dos a tres casos por cada 10 000 (1:2 000 a 1:3 000) RN;9, 10 sin embargo, se han descrito variaciones en la frecuencia tanto geográficas como poblacionales, por ejemplo, Toublanc y otros autores sostienen que en Estados Unidos de América, en la población de origen “hispano”, se llegan a presentar hasta 5.28 casos por cada 10 000 RN (1:1 894). (57)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es una de las endocrinopatologías más frecuentes en la infancia y se define como la deficiencia de la hormona tiroidea presente al nacer (1).

La deficiencia de la hormona tiroidea al nacer es causada más comúnmente por un problema con el desarrollo de la glándula tiroides (disgenesia) o un trastorno de la biosíntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénesis). Estos trastornos provocan hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo secundario o central al nacer es el resultado de una deficiencia de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La deficiencia congénita de TSH rara vez puede ser un problema aislado (causado por mutaciones en el gen de la subunidad β de TSH), pero más comúnmente se asocia con otras deficiencias de hormonas hipofisarias, como parte del hipopituitarismo congénito. El hipotiroidismo periférico es una categoría separada que resulta de defectos en el transporte, el metabolismo o la acción de la hormona tiroidea (2,3).

1.2 Clasificación

1.2.1 Hipotiroidismo congénito primario

Los defectos primarios de la glándula tiroides pueden ser causados por la falla del desarrollo normal de la tiroides (disgenesia tiroidea) o por la falla de una glándula tiroides anatómicamente normal (eutópica) para producir suficiente hormona tiroidea (dishormonogénesis). La mayor parte del hipotiroidismo congénito es causado por disgenesia tiroidea. La disgenesia abarca un espectro de fenotipos, que incluyen agenesia tiroidea completa, migración aberrante que da como resultado una glándula ectópica (disfuncional) y una tiroides hipoplásica colocada normalmente. La disgenesia tiroidea suele ser esporádica y se desconoce la causa subyacente de la mayoría de los casos. En una minoría de casos (2 a 5%), puede

haber una mutación en uno de varios genes involucrados en la formación de la glándula tiroides, incluido el receptor de TSH o los factores de transcripción PAX8, NKX2-1 o FOXE1 (4,5).

Más recientemente, varios genes adicionales se han asociado con la disgenesia tiroidea, incluidos NKX2-5, JAG1, y GLIS3, aunque es probable que cada uno contribuya solo a una pequeña fracción de los casos. Cada uno de estos factores de transcripción tiene funciones de desarrollo en otros sistemas de órganos, y las mutaciones generalmente se asocian con defectos congénitos adicionales (Tabla 1) (5). Aunque el número de genes asociados con la disgenesia tiroidea sigue aumentando, no está claro que una proporción significativa de los casos se explique por mutaciones genéticas de la línea germinal, dado que los gemelos monocigóticos, que comparten un complemento genético idéntico de la línea germinal, con frecuencia son discordantes para disgenesia tiroidea (3).

Tabla 1. Características clínicas de síndromes asociados con disgenesia de tiroides	
Gen	Anormalidades asociadas
PAX8	Anormalidades urogenitales
NKX2-1	Enfermedad de pulmón intersticial, Corea
FOXE1	Paladar hendido, epiglotis bífida, atresia de coanas, pelo puntiagudo (síndrome de Bamforth-Lazarus)
NKX2-5	Enfermedad del corazón congénita
JAG1	Síndrome de Alagille (defectos variables hepáticos, cardíacos, oculares, esqueléticos, faciales), cardiopatía congénita
GLIS3	Diabetes mellitus neonatal, retraso en el desarrollo, glaucoma congénito, fibrosis hepática, riñones poliquísticos

Aunque la disgenesia tiroidea es la causa más común de hipotiroidismo congénito primario, su incidencia (alrededor de 1 en 4000) se ha mantenido estable durante los últimos 25 años, mientras que la incidencia de dishormonogénesis ha

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aumentado considerablemente. Como resultado, los pacientes con una tiroides eutópica ahora representan del 30% al 40% del hipotiroidismo congénito, en comparación con solo alrededor del 15% en los primeros días del cribado neonatal (4,6).

La dishormonogénesis a menudo es causada por mutaciones en genes que codifican la maquinaria celular de síntesis de la hormona tiroidea, incluida la simportador de yoduro, tiroperoxidasa, tiroglobulina, oxidasa dual 2 y su proteína accesoria, y yodotirosina desiodinasa. Estudios recientes sugieren que el 50% o más de los pacientes con una tiroides eutópica pueden portar variantes en al menos 1, y con frecuencia en 2 o más, de estos genes (7).

El hipotiroidismo neonatal con una glándula tiroides eutópica también puede ser causado por una serie de factores extrínsecos a la glándula tiroides. Los fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) que se administran durante el embarazo para tratar el hipertiroidismo materno se transportan a través de la placenta y pueden causar hipotiroidismo congénito transitorio hasta que el fármaco desaparece de la circulación del lactante (alrededor de 7 a 10 días). En los bebés de madres con enfermedad tiroidea autoinmune (incluida la enfermedad de Graves), los anticuerpos de inmunoglobulina G que bloquean la activación del receptor de TSH pueden atravesar la placenta y causar un hipotiroidismo transitorio similar que puede requerir de 3 a 6 meses para resolverse (5,8).

Debido a que el yodo es un componente esencial de la hormona tiroidea, la deficiencia de yodo es una causa importante de hipotiroidismo congénito en todo el mundo, particularmente en áreas con deficiencia de yodo donde no se han implementado programas de yodación de la sal. Los bebés prematuros tienen un mayor riesgo de deficiencia de yodo, en parte porque la nutrición parenteral y las fórmulas para bebés prematuros que se usan comúnmente en entornos de cuidados intensivos pueden proporcionar yodo inadecuado. El consumo excesivo de yodo

normalmente causa una disminución fisiológica en la síntesis de hormonas tiroideas (el efecto Wolff-Chaikoff) que suele ser transitorio (3,9).

Sin embargo, debido a que la capacidad de la tiroides para recuperarse (o "escapar") de este efecto no madura hasta las 36 a 40 semanas de gestación, los bebés prematuros tienen riesgo de hipotiroidismo prolongado debido a la exposición al exceso de yodo. El exceso de yodo puede provenir de los antisépticos que contienen yodo, agentes de contraste radiográfico, o de la ingesta materna abundante de yodo (de la dieta o suplementos) que se transmite al lactante a través de la leche materna (4,8).

1.2.2 Hipotiroidismo congénito central

El hipotiroidismo congénito central es causado por una disminución de la producción y / o bioactividad de TSH como resultado de una disfunción hipotalámica o pituitaria. La incidencia notificada de hipotiroidismo congénito central está entre 1 de cada 16 000 y 1 de cada 50 000 recién nacidos, y la mayoría de los casos se asocian con déficits adicionales de hormonas hipofisarias. Tradicionalmente, el hipotiroidismo congénito central aislado se ha atribuido principalmente a defectos genéticos raros en el receptor de TRH o la subunidad beta de TSH. Sin embargo, las técnicas genéticas como la secuenciación de próxima generación han identificado nuevas causas genéticas del hipotiroidismo congénito central, proporcionando nuevos conocimientos sobre la regulación del eje tiroideo (10,11).

IGSF1 fue identificado en 2012 como el gen causante de un síndrome ligado al cromosoma X de hipotiroidismo congénito central y macroorquidismo. En los años siguientes, la deficiencia de IGSF1 se ha establecido como la causa genética más común de hipotiroidismo congénito central aislado, y representa el 38% de los casos (5 de 13) en un informe reciente. Las características clínicas adicionales (pero variables) del síndrome de deficiencia de IGSF1 incluyen hipoprolactinemia, pubertad levemente retrasada y deficiencia transitoria de la hormona del crecimiento

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

infantil. La función precisa de la proteína IGSF1 solo ha comenzado a dilucidarse recientemente. En células humanas, IGSF1 estimula la actividad del receptor de TRH, posiblemente bloqueando la inhibición tónica de la expresión de TRHR por TGF- β . Juntos, estos hallazgos sugieren que la pérdida de IGSF1 conduce a hipotiroidismo central al atenuar la señalización del receptor de TRH. Curiosamente, IGSF1 también inhibe el receptor de activina pituitaria que estimula la secreción de FSH, lo que implica que la producción excesiva de FSH puede ser la base del macroorquidismo observado en la deficiencia de IGSF1. Se necesita más investigación para comprender mejor la función de IGSF1, su papel potencial en otras vías de señalización y las razones de la heterogeneidad fenotípica entre los pacientes con deficiencia de IGSF1 (12,13).

Las mutaciones en TBL1X e IRS4 son causas genéticas recientemente descritas de hipotiroidismo congénito central. TBL1X se expresa en la hipófisis y el hipotálamo y codifica una proteína que es un componente esencial del complejo correpresor NCoR-SMRT, que interactúa con los receptores de la hormona tiroidea para mediar en la regulación génica por la hormona de tiroides. Los pacientes con deficiencia de TBL1X manifiestan hipotiroidismo congénito central ligado al cromosoma X, a menudo acompañado de pérdida auditiva. Las mutaciones en IRS4 (implicadas en la señalización intracelular, incluida la leptina) también se han asociado con hipotiroidismo congénito central ligado al cromosoma X en varios hombres, algunos de los cuales mostraron una respuesta de TSH atenuada a la estimulación de TRH. Los mecanismos precisos por los cuales los defectos en TBL1X e IRS4 causan hipotiroidismo central aún no se han dilucidado, pero su descubrimiento ha despertado un nuevo interés en la regulación hipotalámica-hipofisaria de la tiroides, y es probable que podamos esperar más descubrimientos como las investigaciones genéticas de congénitos centrales. el hipotiroidismo continúa (11,14).

La mayoría de los programas de cribado neonatal en todo el mundo emplean una estrategia de cribado de TSH primaria que no detecta el hipotiroidismo central (15). Un estudio prospectivo de Argentina demostró que la adición de la prueba de T4 de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

rutina a una estrategia de detección primaria de TSH puede diagnosticar con éxito el hipotiroidismo congénito central que de otro modo habría escapado a la detección. En este estudio, se diagnosticó hipotiroidismo congénito central en 1 de cada 22 573 recién nacidos, lo que representa el 11% de todos los casos de hipotiroidismo congénito, a un costo de 49 661 dólares estadounidenses por caso de hipotiroidismo central detectado. Es de destacar que esta cifra no incluyó los costos asociados con la detección y evaluación adicional de trastornos más comunes pero menos peligrosos, como la deficiencia de globulina transportadora de tiroxina y la hipotiroxinemia transitoria (16).

Un riesgo importante se relaciona con la estrecha asociación del hipotiroidismo central con déficits de hormonas hipofisarias potencialmente mortales (insuficiencia suprarrenal y deficiencia de la hormona del crecimiento). Otro riesgo potencial es el efecto adverso sobre el neurodesarrollo de sistema nervioso central en hipotiroidismos no tratados, pero hay pocos datos disponibles para evaluar cuán clínicamente significativo es este riesgo. Algunos estudios han informado retrasos en el desarrollo en niños con hipotiroidismo congénito central no tratado, pero estos hallazgos podrían deberse a problemas asociados, como malformaciones cerebrales o hipoglucemia neonatal, más que a un efecto directo del hipotiroidismo central sobre el neurodesarrollo.

Sin embargo, Zwaveling-Soonawalla et al. han demostrado que el hipotiroidismo congénito central es tan probable como el hipotiroidismo congénito primario de ser de grado moderado o severo. Esto es significativo porque los estudios de hipotiroidismo congénito primario han sugerido que los niveles de T4 libre en el momento del diagnóstico se correlacionan directamente con los resultados del desarrollo (17). Aunque Zwaveling-Soonawalla et al. no evaluó los resultados del desarrollo, el 55% de los sujetos con hipotiroidismo congénito central tenían concentraciones de T4 libre inferiores a 10 pmol/L (0.78 ng/dl) que se han asociado con un desarrollo deficiente en otros estudios y que justifican el tratamiento de acuerdo con a las directrices actuales. Los estudios que demuestren que el

trastamiento temprano del hipotiroidismo central da como resultado un mejor desarrollo neurológico serán difíciles de realizar debido a la rareza de la afección, pero estos nuevos datos que documentan la gravedad del hipotiroidismo central son relevantes para el análisis de costo-beneficio de la detección del hipotiroidismo central mediante exámenes de detección del recién nacido (8).

El hipotiroidismo central también puede ocurrir (generalmente de manera transitoria) en bebés expuestos al hipertiroidismo materno durante el embarazo (1).

1.2.3 Hipotiroidismo permanente y transitorio

Algunos pacientes con una prueba neonatal positiva para hipotiroidismo congénito tienen hipotiroidismo congénito transitorio. Se puede asumir hipotiroidismo congénito permanente si la ecografía o las imágenes con radionúclidos muestran una glándula tiroidea ausente o ectópica, compatible con atireosis o disgenesia tiroidea, si se puede demostrar la dishormonogénesis como se discutió en la sección de diagnóstico y /o si en algún momento durante el primer año de vida, la TSH sérica se eleva por encima de 20 mU/L debido a un tratamiento insuficiente (18,19).

Si el hipotiroidismo congénito permanente no se ha establecido a los dos o tres años de edad, se recomienda una prueba de 30 días sin terapia con L-tiroxina. Si se encuentran niveles bajos de T4 sérica o T4 libre y TSH elevada, se confirma hipotiroidismo congénito permanente y se reinicia el tratamiento con el paciente. Si la T4 sérica o la T4 libre y la TSH permanecen normales, el diagnóstico presunto es hipotiroidismo congénito transitorio y ya no se necesita tratamiento. Sin embargo, estos pacientes deben ser seguidos de cerca y monitoreados para detectar signos y síntomas de hipotiroidismo como estreñimiento, desaceleración del crecimiento o disminución de la capacidad mental. Si aparecen, se deben realizar pruebas séricas de la función tiroidea y, si no son concluyentes, se debe continuar el seguimiento de estos pacientes de cerca con un umbral bajo para volver a realizar la prueba. Los sujetos con presunto hipotiroidismo transitorio son vulnerables a la recurrencia

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

durante la pubertad y el embarazo y deben ser reexaminados durante estos momentos. Un enfoque novedoso es el uso de TSH recombinante (rhTSH) para hacer el diagnóstico de hipotiroidismo congénito sin necesidad de retirar la hormona tiroidea. Un estudio realizado en 10 niños combinó el uso de ultrasonido, gammagrafía después de rhTSH y pruebas de descarga de perclorato. Este protocolo resultó en el diagnóstico preciso de hipotiroidismo congénito permanente en 8 de 10 casos sin suspender la tiroxina. Esto muestra que la rhTSH puede ser útil en la futura confirmación del hipotiroidismo congénito permanente (18,20).

1.3 Epidemiología

Antes del inicio de los programas de cribado neonatal, la incidencia de hipotiroidismo congénito, diagnosticado después de las manifestaciones clínicas, estaba en el rango de 1: 7 000 a 1: 10 000. Con el advenimiento del cribado de las poblaciones de recién nacidos, se informó inicialmente que la incidencia estaba en el rango de 1: 3 000 a 1: 4 000. Con más experiencia de los programas de detección estatales, regionales y nacionales, se ha hecho evidente que la incidencia varía según la ubicación geográfica. Un informe del programa de cribado neonatal francés que resume un período de 20 años encontró que la incidencia de hipotiroidismo permanente era de 1: 10 000, mientras que un informe de la población grecochipriota durante un período de 11 años encontró que la incidencia en los recién nacidos era 1: 800 (21,22).

Un informe reciente mostró que la incidencia en los Estados Unidos aumentó de 1: 4 094 en 1987 a 1: 2 372 en 2002. Las razones del aumento de la incidencia no están claras, pero una posible explicación puede ser un cambio en la estrategia de prueba. Con una mayor sensibilidad y precisión de los métodos de TSH, muchos programas de EE. UU. y otros en todo el mundo han cambiado de un enfoque primario de TSH de seguimiento de T4 a una prueba primaria de TSH. Si se reduce el límite de TSH, se detectarán más bebés con hipotiroidismo congénito más leve. Además, existe alguna variación en la incidencia entre diferentes grupos raciales y

étnicos, y la combinación de estos grupos ha cambiado. Varios programas de EE. UU. Han informado una mayor incidencia en las poblaciones asiática, nativa americana e hispana y menor en la población negra estadounidense en comparación con la población blanca. En comparación con la incidencia general de hipotiroidismo congénito, la incidencia fue algo más baja en los blancos (1: 1 815) y negros (1: 1 902), algo más alta en los hispanos (1: 1 559) y más alta en la población asiática (1: 1 016). Además, se encontró que la incidencia era casi el doble en los partos gemelares (1: 876) en comparación con los partos únicos (1: 1 765), e incluso mayor con los partos múltiples (1: 575). Las madres mayores (> 39 años) tuvieron una mayor incidencia (1: 1 328) en comparación con las madres más jóvenes (<20 años, 1: 1 703). La incidencia fue mayor en los recién nacidos prematuros que en los nacidos a término. No está claro si el hipotiroidismo congénito en los bebés prematuros es transitorio o permanente. Sin embargo, dado que la incidencia de nacimientos prematuros ha aumentado en aproximadamente un 20 por ciento durante los últimos 20 años, esto puede contribuir al aumento general de la incidencia informada. Casi todos los programas de cribado informan de una preponderancia femenina, que se acerca a una proporción de 2: 1 mujer: hombre. Un informe muestra que esta preponderancia femenina ocurre principalmente con la ectopia tiroidea, y menos con la agenesia (19,21,23).

1.4 Manifestaciones clínicas

Las características clínicas del hipotiroidismo congénito suelen ser sutiles y muchos recién nacidos permanecen sin diagnosticar al nacer. Esto se debe en parte al paso de la hormona tiroidea materna a través de la placenta. Esto se mide en el suero del cordón umbilical en un 25-50% de lo normal. Esto proporciona un efecto protector, especialmente en el cerebro fetal. Además, la forma más común de hipotiroidismo congénito tiene algo de tejido tiroideo que funciona moderadamente. El lento desarrollo de síntomas clínicos obvios, junto con la importancia del tratamiento temprano, llevó a la implementación de un cribado neonatal generalizado para esta condición. Sin embargo, en muchos países del tercer mundo

no se realizan pruebas de detección de hipotiroidismo en recién nacidos. Solo se evalúa aproximadamente 1/3 de la población mundial de nacimientos. Por tanto, es importante que los médicos puedan reconocer y tratar el trastorno (22,24).

Aparte de su papel crucial en el desarrollo neurológico y el crecimiento, la hormona tiroidea tiene efectos importantes en muchos otros sistemas de órganos. En el sistema cardiovascular, la hormona tiroidea disminuye la resistencia vascular sistémica y aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el gasto. También promueve la excreción renal de sal y agua, estimula la motilidad gastrointestinal y aumenta la tasa metabólica basal y la temperatura corporal (2,25).

Es importante reconocer que estos síntomas y signos son inespecíficos y pueden observarse en muchas otras enfermedades neonatales. Además, las manifestaciones clínicas obvias de hipotiroidismo suelen estar ausentes en los recién nacidos, incluso en aquellos con hipotiroidismo severo, lo que refuerza el papel central del cribado neonatal universal para facilitar el diagnóstico y el tratamiento oportunos. Por el contrario, como todas las pruebas, el cribado neonatal está sujeto a errores y resultados falsos negativos, por lo que los médicos deben tener un umbral bajo para evaluar el hipotiroidismo en cualquier bebé con hallazgos sugestivos, independientemente de los resultados previos del cribado neonatal. En particular, la presencia de bocio, crecimiento lineal deficiente, hiperbilirrubinemia indirecta prolongada o fontanela posterior ensanchada (> 0.5 cm) debe hacer sospechar un posible hipotiroidismo congénito (6,10).

1.4.1 Manifestaciones congénitas

Aproximadamente el 10% de los bebés con hipotiroidismo congénito tienen otras anomalías congénitas, las más comunes de las cuales son defectos cardíacos. La hormona tiroidea juega un papel importante en el desarrollo coclear y la pérdida de audición de diversa gravedad también (26).

El hipotiroidismo congénito parece estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En un estudio de 1420 bebés con hipotiroidismo congénito, las malformaciones congénitas extratiroideas tuvieron una prevalencia del 8.4%, de estos, la mayoría eran cardíacos. Otras malformaciones asociadas incluyen pelo puntiagudo, paladar hendido, anomalías neurológicas y malformaciones genitourinarias. Además, la incidencia de hipotiroidismo congénito aumenta en pacientes con síndrome de Down(27,28).

Las mutaciones genéticas que causan hipotiroidismo congénito pueden ser una causa rara de fenotipos clínicos distintos. El más conocido es el síndrome de Pendred. Los pacientes afectados presentan sordera neurosensorial, hipotiroidismo y bocio. Este síndrome se debe a un defecto en la pendrina, que es un transportador de yoduro de cloruro transmembrana que se expresa tanto en la glándula tiroidea como en el oído interno. Una mutación en el factor de transcripción tiroideo 2 (TTF-2) causa un síndrome de disgenesia tiroidea, atresia de coanas, paladar hendido y pelo puntiagudo, también conocido como síndrome de Bamforth-Lazarus. Las mutaciones en NKX provocan hipotiroidismo congénito asociado con dificultad respiratoria y problemas neurológicos como corea hereditaria benigna y ataxia (27,29,30).

Una manifestación clínica del hipotiroidismo congénito de larga duración es el síndrome de Kocher-Debre-Semelaigne. Esto se presenta como debilidad del músculo proximal asociado con hipertrofia de la pantorrilla y se resuelve con tratamiento con hormona tiroidea. Otros síndromes clínicos que incluyen hipotiroidismo congénito se incluyen en la siguiente tabla (27,31).

Tabla 2. Clasificación y etiología del hipotiroidismo congénito
Hipotiroidismo primario
Disgenesia tiroidea: hipotiroidismo debido a una anomalía del desarrollo (Ectopia tiroidea, atresia, hipoplasia, hemiagénesis)

Mutaciones asociadas: (estas representan solo el 2% de los casos de disgenesia tiroidea; el 98% se desconoce)

TTF-2,
NKX2.1,
NKX2.5
PAX-9

Dishormonogénesis tiroidea: hipotiroidismo debido a una producción deficiente de hormonas

Mutaciones asociadas:

Defecto del simportador de yoduro de sodio

Defectos de la peroxidasa tiroidea

Defectos en la generación de peróxido de hidrógeno (mutaciones del gen DUOX2, DUOXA2)

Defecto de Pendrín (síndrome de Pendred)

Defecto de tiroglobulina

Defecto de yodotirosina desyododinasa (mutaciones del gen DEHAL1, SECISBP2)

Resistencia a la unión o señalización de TSH

Mutaciones asociadas:

Defecto del receptor de TSH

Mutación de la proteína G: pseudohipoparatiroidismo tipo 1^a

Hipotiroidismo central (hipotiroidismo secundario)

Deficiencia aislada de TSH (mutación del gen de la subunidad β de TSH)

Deficiencia de hormona liberadora de tirotrópina

Aislado, síndrome de interrupción del tallo hipofisario (PSIS), lesión hipotalámica, p. Ej., Hamartoma

Resistencia a la hormona liberadora de tirotrópina

Mutación del gen del receptor de TRH

Hipotiroidismo debido a factores de transcripción deficientes involucrados en el desarrollo o función de la hipófisis

Mutaciones de los genes HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1
Hipotiroidismo periférico
Resistencia a la hormona tiroidea Mutación del receptor β de tiroides Anormalidades del transporte de hormonas tiroideas. Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (mutación del gen del transportador de monocarboxilasa 8 [MCT8])
Hipotiroidismo sindrómico
Síndrome de Pendred - (hipotiroidismo - sordera - bocio) mutación de Pendrina Síndrome de Bamforth-Lazarus - (hipotiroidismo - paladar hendido - pelo puntiagudo) mutación TTF-2 Displasia ectodérmica - (hipohidrótica - hipotiroidismo - discinesia ciliar) Hipotiroidismo - (dismorfismo - polidactilia postaxial - déficit intelectual) Síndrome de Kocher - Deber - Semilange - (pseudohipertrofia muscular - hipotiroidismo) Corea benigna: hipotiroidismo Coreoatetosis - (hipotiroidismo - dificultad respiratoria neonatal) mutación NKX2.1 / TTF-1 Obesidad - colitis - (hipotiroidismo - hipertrofia cardíaca - retraso en el desarrollo)
Hipotiroidismo congénito transitorio
Ingesta materna de fármacos antitiroideos Paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH materno Deficiencia o exceso de yodo materno y neonatal Mutaciones heterocigotas de THOX2 o DUOXA2 Hemangioma / hemangioendotelioma hepático congénito

1.5 Implicación cognitiva

El hipotiroidismo congénito es la principal causa de discapacidad cognitiva en el mundo que es prevenible. Las hormonas tiroideas son esenciales desde las

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

primeras etapas de la vida para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) porque juegan un papel en la neurogénesis, migración neuronal, desarrollo de axones neuronales y dendríticas, sinaptogénesis, mielinización y regulación de neurotransmisores específicos. Las hormonas tiroideas actúan como un “reloj biológico” que organiza y coordina los procesos que definen la diferenciación del área del SNC. La ausencia de hormonas tiroideas en el período perinatal puede afectar predominantemente al cerebelo, el hipocampo, los lóbulos frontales y la corteza visual (32).

Desde su implementación masiva en el siglo XX, los programas de cribado neonatal se han convertido en uno de los aspectos más aceptados de la presente medicina preventiva pediátrica, y están dirigidos básicamente a la identificación y tratamiento precoces de niños con hipotiroidismo, que es en su mayoría inaparente al nacer. Existe una amplia evidencia escrita sobre la importancia de los programas de detección precoz del recién nacido y el inicio de un tratamiento oportuno y adecuado para prevenir cualquier retraso mental inherente a la enfermedad no tratada. Una detección y un tratamiento tempranos y adecuados, permite su mayor potencial de crecimiento y desarrollo cognitivo. Por esta razón, los niños en los que se ha detectado la condición son monitoreados periódicamente, y existe evidencia de que la mayoría de los sujetos adecuadamente identificados mediante esta estrategia tienen un desarrollo cognitivo normal (10,33).

1.5.1 El papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cognitivo

El yodo es esencial para la síntesis de tiroxina (T4), que es fundamental para la maduración del cerebro y el sistema nervioso fetal. La deficiencia materna de T4 circulante (como en la deficiencia grave de yodo) provoca la interrupción del desarrollo del sistema nervioso, lo que puede provocar cretinismo. En un área con suficiente yodo, la disfunción tiroidea gestacional materna da como resultado un deterioro neurointelectual del niño; los efectos específicos dependerán del momento en que se produzca la deficiencia hormonal materna durante el embarazo. Además

de los ensayos clínicos, se requiere una investigación fundamental sobre los factores que influyen en el desarrollo del cerebro. El cribado de la función tiroidea durante el embarazo por razones obstétricas y la posible prevención de efectos adversos en el desarrollo está atrayendo un gran interés (35,36).

Hace más de un siglo, se observó que una deficiencia grave de yodo producía cretinismo (retraso mental profundo, mutismo sordo y rigidez motora), lo que implica un coeficiente intelectual de 40 o menos. Ahora sabemos que el yodo es esencial para la síntesis de T4, que es fundamental para la maduración del cerebro y el sistema nervioso fetal. La demostración de que la T4 materna atraviesa la placenta implica que cualquier reducción en el suministro de T4 fetal puede tener efectos significativos sobre el desarrollo neurológico fetal; sin embargo, los detalles de este proceso aún no se comprenden completamente (35).

Los receptores nucleares de la hormona tiroidea se encuentran en el cerebro fetal desde la octava o novena semana de gestación. El cerebro fetal responde a la triyodotironina (T3) generada por la 5'-yodotironina desyodasa tipo II de la T4 materna. T3 contribuye al desarrollo neuronal y al inicio de la migración neuronal en la corteza cerebral y otras estructuras subcorticales. Este proceso, junto con la neurogénesis, el crecimiento axonal, la ramificación dendrítica, la diferenciación y migración glial y el inicio de la mielinización que se produce más tarde en la gestación, contribuye al proceso por el cual la hormona tiroidea influye en la maduración cerebral. No es de extrañar que en la situación de una falta significativa de T4 circulante materna (como en la deficiencia grave de yodo), el desarrollo del sistema nervioso esté tan alterado que lleve al cretinismo (35,37).

Aunque la deficiencia de yodo todavía está presente en muchas partes del mundo, suele ser de gravedad leve a moderada. Sin embargo, esto tiene efectos adversos importantes sobre el desarrollo cerebral, como lo demuestra la reducción del desarrollo psicointelectual en niños españoles de 3 años nacidos de madres cuyas concentraciones de yodo urinario eran inferiores a 100 µg/L a las 12 semanas de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

gestación. Es importante una observación no aleatorizada de que los niños cuyas madres habían recibido un suplemento de yodo de 300 µg por día durante el primer trimestre del embarazo tenían puntuaciones más altas en el índice de desarrollo psicomotor y la escala de calificación del comportamiento que los niños cuyas madres no habían recibido suplementos de yodo. Los niños que recibieron yodo se estudiaron a los 5.5 meses, mientras que el grupo de control se estudió a los 12.4 meses; por tanto, estos resultados se consideraron preliminares (38).

Como la concentración de T4 materna es un factor importante relacionado con el retraso del desarrollo neuroconductual, Berbel et al. evaluaron el efecto de la suplementación con yodo sobre el rendimiento neurocognitivo en niños de 18 meses de madres que eran hipotiroxinémicas durante la gestación con o sin suplementos de yodo. El estudio mostró que un retraso de 6 a 10 semanas en la suplementación con yodo de las madres hipotiroxinémicas al comienzo de la gestación aumentaba el riesgo de retraso en el desarrollo neurológico de la progeie (39).

Incluso en un área con suficiente yodo, la disfunción tiroidea materna (hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia) durante el embarazo da como resultado un deterioro neurointelectual del niño; por lo tanto, las hormonas tiroideas maternas son necesarias durante la gestación para el desarrollo adecuado del cerebro y los efectos específicos dependerán de cuándo se produzca la deficiencia hormonal materna durante el embarazo. Man y col. informó por primera vez de deterioro de la función cognitiva infantil en niños nacidos de madres con baja función tiroidea durante el embarazo y también señaló la prevención de este deterioro en un pequeño estudio mediante tratamiento materno con levotiroxina (40,41).

Las concentraciones bajas de hormona tiroidea materna en las primeras etapas de la gestación pueden estar asociadas con disminuciones significativas del coeficiente intelectual en niños pequeños, y también se observa una disminución significativa en el coeficiente intelectual en niños nacidos de madres eutiroideas con anticuerpos

anti-peroxidasa tiroidea circulantes (35). Se ha informado de una reducción del coeficiente intelectual en los hijos de madres con T4 libre en suero en el décimo decil más bajo en el primer trimestre. Un estudio chino ha confirmado que los niños de entre 25 y 30 meses cuyas madres tenían mayor TSH materna, disminución de T4 sérica e incluso anticuerpos de peroxidasa tiroidea elevados tenían puntajes de inteligencia y motores más bajos que los niños nacidos de madres eutiroideas (43). Un estudio prospectivo en el mismo país mostró que el hipotiroidismo subclínico materno diagnosticado hasta las 20 semanas de gestación provocaba un retraso en el desarrollo neurológico de los lactantes (44). El Estudio Generación R, un estudio de cohorte basado en la población, mostró que no había relación entre el resultado cognitivo y la TSH materna, pero se observó un riesgo significativamente mayor de retraso del lenguaje expresivo en los hijos de madres con hipotiroxinemia leve y grave (45). Un estudio adicional realizado por el mismo grupo indicó que la función tiroidea es crucial para el desarrollo del cerebro fetal, lo que determina el comportamiento problemático en el futuro (46). Sin embargo, datos recientes no han confirmado disminuciones en la función cognitiva en relación con la disfunción tiroidea en la gestación. Por ejemplo, en un estudio de cohorte histórico en Irán, el nivel de coeficiente intelectual y el rendimiento cognitivo de los niños nacidos de madres hipotiroideas tratadas con L-T4 fueron similares a aquellos cuyas madres habían tenido hipotiroidismo subclínico no tratado durante el embarazo y a aquellos cuyas madres tenían una función tiroidea normal (47). En un estudio observacional, anidado, de casos y controles, la hipotiroxinemia aislada en el segundo trimestre no se asoció con un desarrollo infantil deficiente evaluado a la edad de 2 años (48). También se ha informado recientemente que las puntuaciones del coeficiente intelectual y del desarrollo no indicaron un déficit aparente del neurodesarrollo en niños cuyas madres tenían hipotiroidismo manifiesto durante el primer trimestre del embarazo y los niveles séricos normales de T4 se restablecieron en las últimas etapas del embarazo (40).

Por otro lado, la evaluación de los lactantes prematuros ha demostrado que la exposición a la hipotiroxinemia puede ser importante para el desarrollo neurológico,

encontrándose una disminución del desarrollo neurológico hasta los 5.5 años de edad. La evidencia presentada apunta a un efecto significativo de la disfunción tiroidea materna gestacional (TSH alta solamente, hipotiroxinemia o hipotiroidismo manifiesto) sobre el neurodesarrollo neonatal e infantil. Sin embargo, la fuerza de la evidencia es variable debido a factores como el tipo de estudio, el número de sujetos estudiados, la edad a la que se realizó la evaluación psicológica y las pruebas específicas utilizadas, así como otros factores desconocidos (49).

Hay pocos estudios prospectivos. Un informe de Moscú en un pequeño número de sujetos encontró que la administración temprana (no más tarde de las 9 semanas de gestación) de 1.2 µg/kg de tiroxina a mujeres con hipotiroxinemia gestacional mejoró el rendimiento neurointelectual de los niños durante el primer año (50).

El Controlled Prenatal Thyroid Screening Study fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con la potencia adecuada, en el que se evaluó a un gran número de niños a los 3 años de edad (51). Las madres de los niños del grupo de cribado habían recibido 150 µg de T4 antes de las 14 semanas de gestación, mientras que las madres de los niños del grupo de control no habían recibido terapia con T4. El cribado prenatal de la función tiroidea a una mediana de 12 semanas y 3 días y el tratamiento materno para el hipotiroidismo no mejoraron la función cognitiva en los niños a los 3 años. La discrepancia entre este hallazgo y los de estudios previos puede deberse a la tardanza del cribado, la modesta mediana de TSH en el grupo de cribado y el hecho de que no se observaron deterioros cognitivos más específicos (como retraso en el lenguaje expresivo, anomalías de la visión y cambios de comportamiento) (51).

A pesar de los resultados negativos del Estudio de detección prenatal controlada de tiroides, el impulso dirigido a la detección prenatal o precoz de la función tiroidea gestacional con intervención de hormona tiroidea sigue aumentando. La relación costo-eficacia de no realizar exámenes de detección frente a los exámenes de rutina para el hipotiroidismo subclínico en el embarazo ha demostrado un ahorro de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aproximadamente US \$ 8,3 millones por cada 100 000 mujeres examinadas. Un informe reciente también demostró que el cribado es rentable en varios escenarios clínicos, incluido el del hipotiroidismo materno no tratado que da como resultado una disminución de la inteligencia infantil, siendo la terapia con levotiroxina preventiva a este respecto (52).

1.6 Evaluación cognitiva del test Weshler

Es posible que las discapacidades del desarrollo leves y leves en los niños con hipotiroidismo congénito no se detecten en la infancia, en la primera infancia, y las personas con retrasos en el desarrollo las reconozcan antes de ingresar a la escuela, en lugar de esperar a que surjan problemas más graves que puedan surgir más adelante, podrían ayudar a detener problemas en ellos y para sus padres, y la evaluación de estos niños en edad preescolar podría ser más útil (3).

Los trastornos cognitivos pueden afectar diversas actividades como recibir, asemejarse, recordar, persuadir, resolver problemas, tomar decisiones y el lenguaje. El hipotiroidismo subclínico puede estar asociado con un defecto en la memoria verbal y la función ejecutiva que se debe a una función anormal del hipocampo. La prueba de memoria de Wechsler se ha utilizado como una herramienta válida para evaluar la memoria. La escala de memoria de Wechsler (WMS) es una prueba neuropsicológica diseñada para medir diferentes funciones de la memoria. Es apropiado para el estudio de la memoria lógica, el control mental, la reproducción visual, el aprendizaje asociado, la memoria de trabajo y la memoria inmediata. Esta prueba es simple y rápida y proporciona información confiable sobre los trastornos orgánicos y funcionales de la memoria. La prueba de memoria de Wechsler considera los diferentes poderes de memoria en diferentes edades. La puntuación final se calcula de acuerdo con el manual de WMS que produce la puntuación de rango percentil ajustada por edad (53,54).

CAPÍTULO II

JUSTIFICACIÓN:

En Aguascalientes no existe un programa específico para la atención temprana de estos pacientes que determine la repercusión neurocognitiva en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito en nuestro Estado son evaluados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo como Hospital de referencia para dicha enfermedad. En la actualidad hay 115 pacientes en edad pediátrica en control en la Institución.

No existe en nuestro hospital un protocolo para abordaje especializado, ni tratamiento dirigido para algún tipo de déficit neurocognitivo, lo que impone un reto para el objetivo principal del tamizaje metabólico que involucra la disminución de repercusiones neurológicas y fomentar el adecuado neurodesarrollo en la población pediátrica.

El presente estudio pretende determinar la incidencia de esta enfermedad en niños nacidos en nuestra entidad, de la misma forma, realizar el test de Wechsler (WPPSI-III para pre-escolares y WISC IV para escolares y Adolescentes) y medir la afectación en el desarrollo cognitivo y asociarlo con los factores de riesgo descritos por la literatura para la afectación en el resultado de esta prueba y establecer un programa específico para la atención temprana de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de ser bien conocido que el desarrollo neurológico depende en sus etapas muy tempranas del buen funcionamiento tiroideo y que el hipotiroidismo congénito es una causa común de retraso, no existe información a nivel local del neurodesarrollo cognitivo en la población pediátrica y mucho menos sus implicaciones socio familiares.

Los factores de mal pronóstico de riesgo neurológico están bien definidos en la literatura mundial, entre ellos la severidad del hipotiroidismo al diagnóstico, el grado de control terapéutico, el apego al tratamiento, la etiología y el inicio del tratamiento sustitutivo, que han sido relacionados con alteraciones neurocognitivas graves en estos pacientes (4)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la asociación entre afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y etiología del hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

HIPOTESIS

Pacientes diagnosticados con hipotiroidismo congénito está asociado con retraso intelectual

OBJETIVOS

Objetivo General.

Señalar si existe asociación entre la afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y la etiología del hipotiroidismo congénito en pacientes pediátricos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Objetivos específicos

1. Precisar la incidencia de niños afectados intelectualmente con hipotiroidismo congénito en la población pediátrica atendida en el CHMH, medido por una escala avalada.
 - a. Wechsler Preschool & Primary Scale of Intelligence, 3.a edicion. (WPPSI-IV).
2. Establecer un programa específico para disminuir la afectación intelectual de pacientes afectados con hipotiroidismo en nuestro medio, mediante la identificación temprana de los factores de riesgo.
3. Señalar cuáles son los factores etiológicos más frecuentes y que constituyen factores de riesgo para afectar el desarrollo cognitivo en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo.

DISEÑO

Longitudinal, prospectivo.

LUGAR DE APLICACIÓN DE ESTUDIO

Servicios del departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en la ciudad de Aguascalientes

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Todos los pacientes de 2 años 6 meses hasta 16 años 11 meses con diagnóstico de hipotiroidismo congénito con ausencia de comorbilidades causales de déficit intelectual atendidos en CHMH

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, sustentado mediante tamiz neonatal y pruebas de función tiroidea.
- Aplicación de la prueba de Wechsler Preschool & Primary Scale of Intelligence, 2.a edición. (WPPSI-IV) y Wechsler (WISC IV)
- Pacientes de edad de 2 años 6 meses hasta 16 años 11 meses

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Comorbilidades asociadas que influyan en el desarrollo intelectual

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No completar la evaluación con los test de Wechsler Preschool & Primary Scale of Intelligence, 2.a edicion. (WPPSI-IV) y Wechsler (WISC IV)

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

- Disminución del desarrollo cognitivo medido por los Test de Wechsler:
 - WISC IV y WIIPSI III

VARIABLES INDEPENDIENTE

- Severidad al diagnóstico
- Inicio tardío o temprano de suplementación tiroidea.
- Etiología: agenesia u ectopia tiroidea

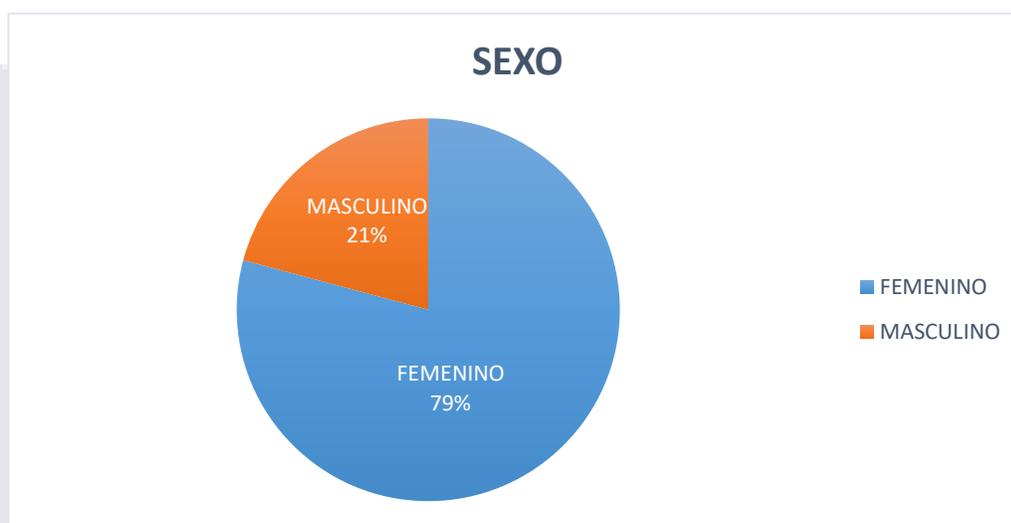
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realiza análisis descriptivo mediante frecuencias en porcentaje y promedios; se somete la base de datos a prueba de normalidad para un tamaño de muestra menor a 50 con Kolmogorov – Smirnov y se establece que la base tiene una distribución anormal por lo que se emplea pruebas no paramétricas con Ji cuadrada para variable dicotómicas, para comparación de mas de 2 variable numéricas mediante Kruskal – Wallis.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el presente estudio de un total de 24 pacientes analizados (n=24) de los cuales el 79.2 % pertenecen al género femenino y 21 % al genero masculino (Gráfica 1, tabla 3).



Gráfica 1. Distribución por sexo

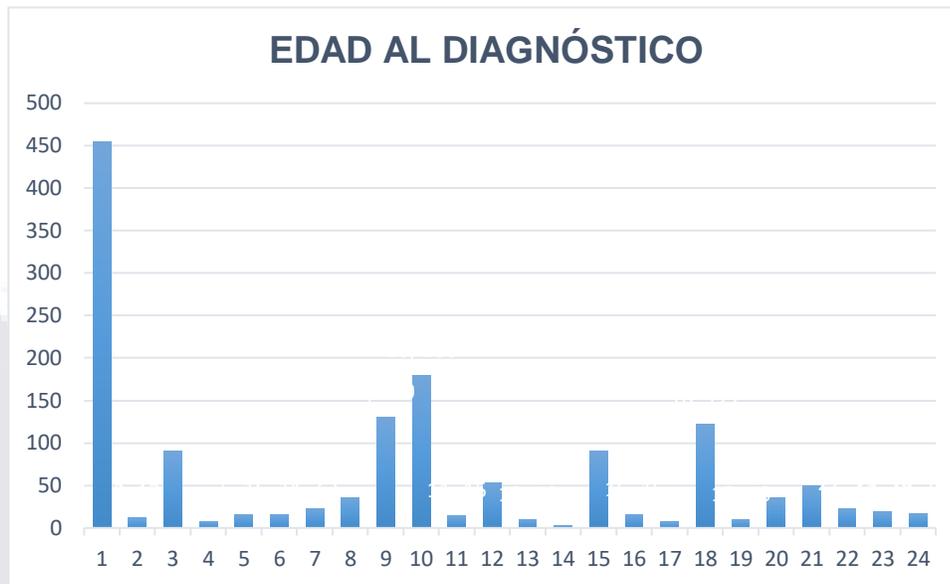
Tabla 3. Prueba de W en relación con el género

PRUEBA	GENERO		p
	MASCULINO	FEMENINO	
NORMAL n=16	18.8%(3)	81.3%(13)	0.849
LIMITROFE n=3	33.3%(1)	66.7%(2)	
DISCAPACIDAD n=5	20%(1)	80%(4)	

Phi = .117

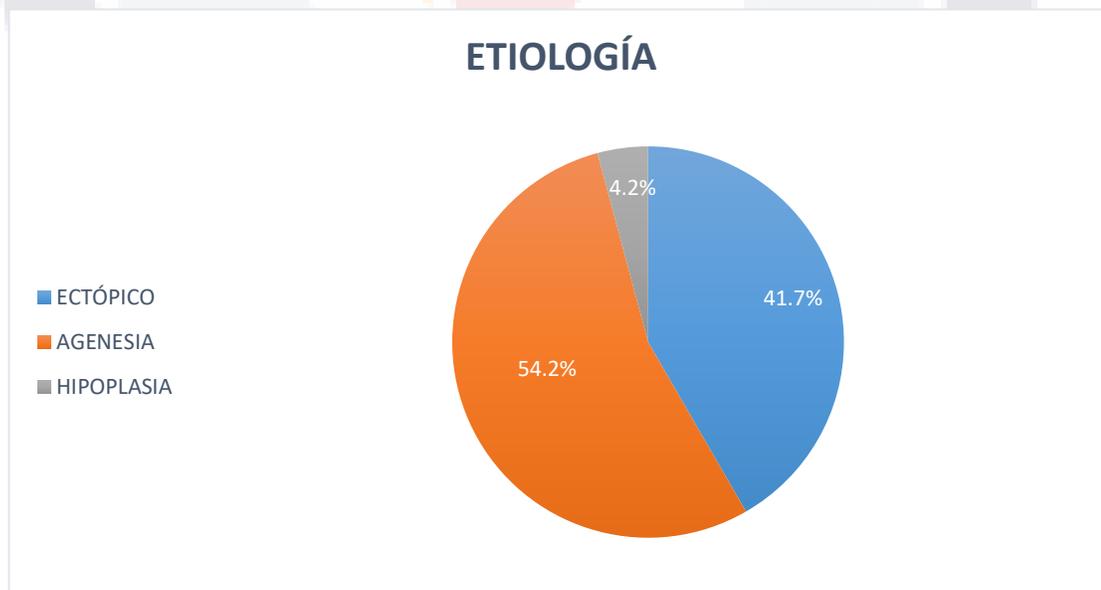
p <0.05

Con una edad promedio al diagnóstico de hipotiroidismo congénito de 59.88 días (σ 96.13 días)



Gráfica 2. Distribución por días a edad de diagnóstico

Según su etiología: ectopia de 41.7%, agenesia 54.2% e hipoplasia de 4.2 % (Gráfica 3, tabla 4).



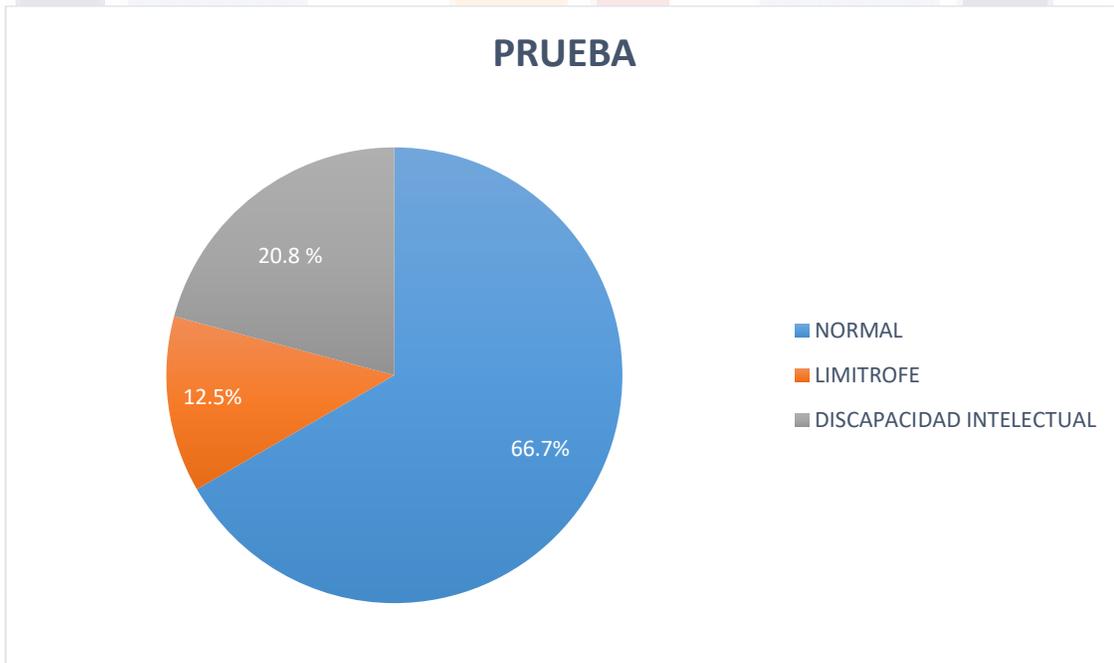
Gráfica 3. Distribución por etiología

Tabla 4. Prueba de W en relación a la etiología

PRUEBA	ETIOLOGÍA			p
	ECTOPIA	AGENESIA	HIPOPLASIA	
NORMAL n=16	43.8%(7)	50%(8)	6.3%(1)	0.946
LIMITROFE n=3	33.3%(1)	66.7%(2)	0%(0)	
DISCAPACIDAD n=5	40%(2)	60%(3)	0%(0)	

Phi = 0.176
 $p < 0.05$

La gravedad al diagnóstico fue de 79.2%; el 66.7% tenían prueba normal, 12.5% límite y con discapacidad el 20.8% (Gráfica 4, tabla 5).



Gráfica 4. Distribución de resultado de prueba de Wechsler en los 24 pacientes

Tabla 5. Prueba de W en relación a la gravedad al diagnóstico

PRUEBA	GRAVEDAD		p
	SI	NO	
NORMAL n=16	81.3%(13)	18.7%(3)	0.378
LIMITROFE n=3	100%(3)	0%(0)	
DISCAPACIDAD n=5	60%(3)	40%(2)	

Phi = .285

p < 0.05

El promedio de la TSH inicial en los 24 pacientes es de 130.40 (σ 165), T4 total de 5.46 (σ 7.37).

La prueba Wechsler Preschool and Primary Scale (WPPSH-IV) en relación al género no hubo diferencia significativa ($p= 0.886$); la etiología del hipotiroidismo tampoco mostró asociación ($p= 0.902$) así como la gravedad al diagnóstico ($p= 0.344$) (Tabla 6)

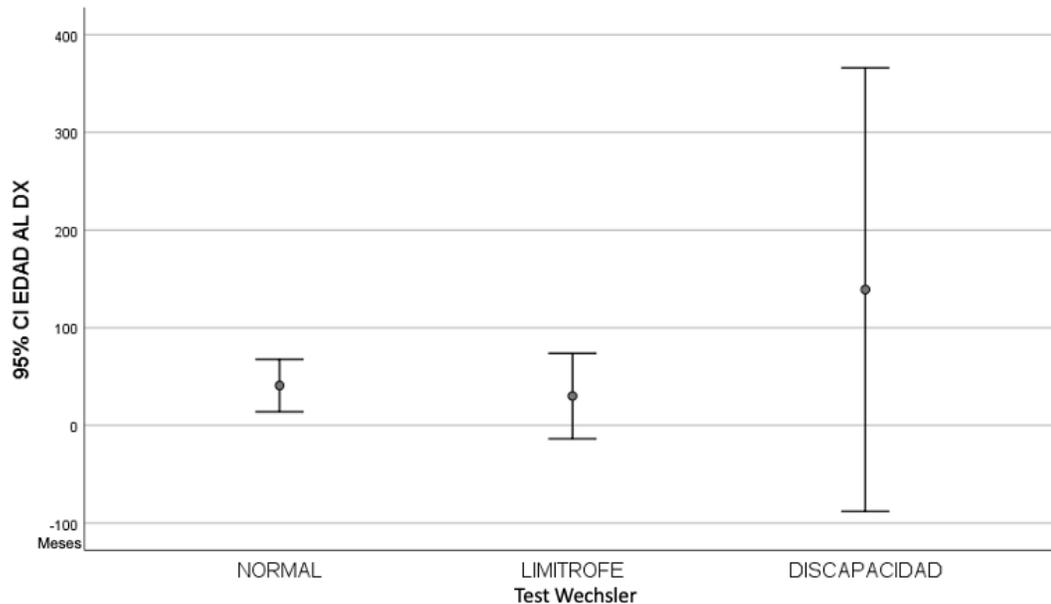
Tabla 6. Rangos promedio en la prueba Wechsler Preschool and Primary Scale (WPPSH-IV)

VARIABLE	PRUEBA			H Kruskal	p
	NORMAL	LIMITROFE	DISCAPACIDAD		
EDAD AL DIAGNÓSTICO	11.2	13.83	15.8	1.75	0.422
TSH Inicial	11.84	15.67	12.7	0.888	0.642
T4 total	12.78	8.17	14.2	1.442	0.486

Análisis de Kruskal Wallis

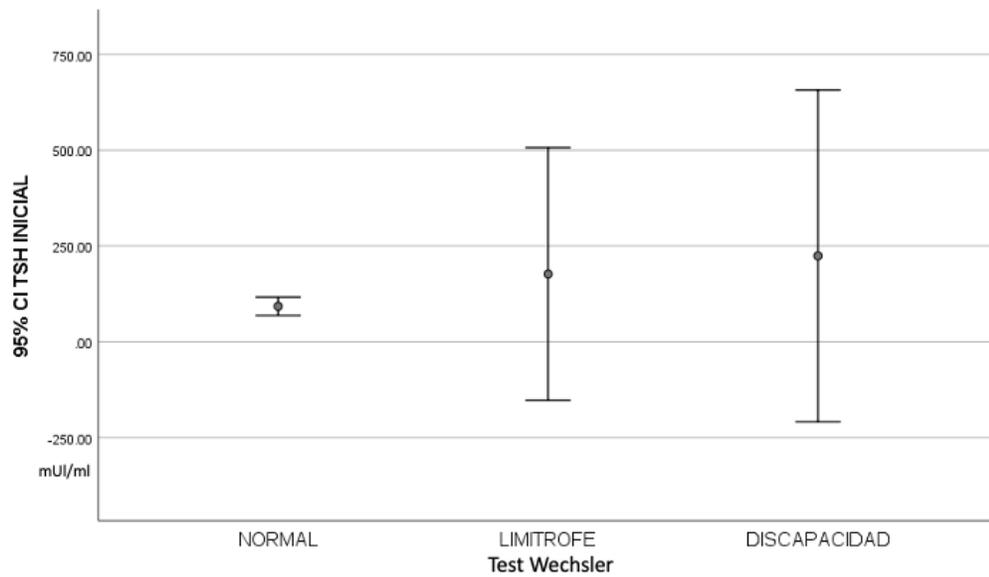
p < 0.05

El rango promedio a la edad de diagnóstico fue de 11.2 para la prueba WPPSH-IV normal; límite de 13.81 y para discapacidad de 15.80 sin diferencias significativas ($p=0.422$)(Gráfica 5).



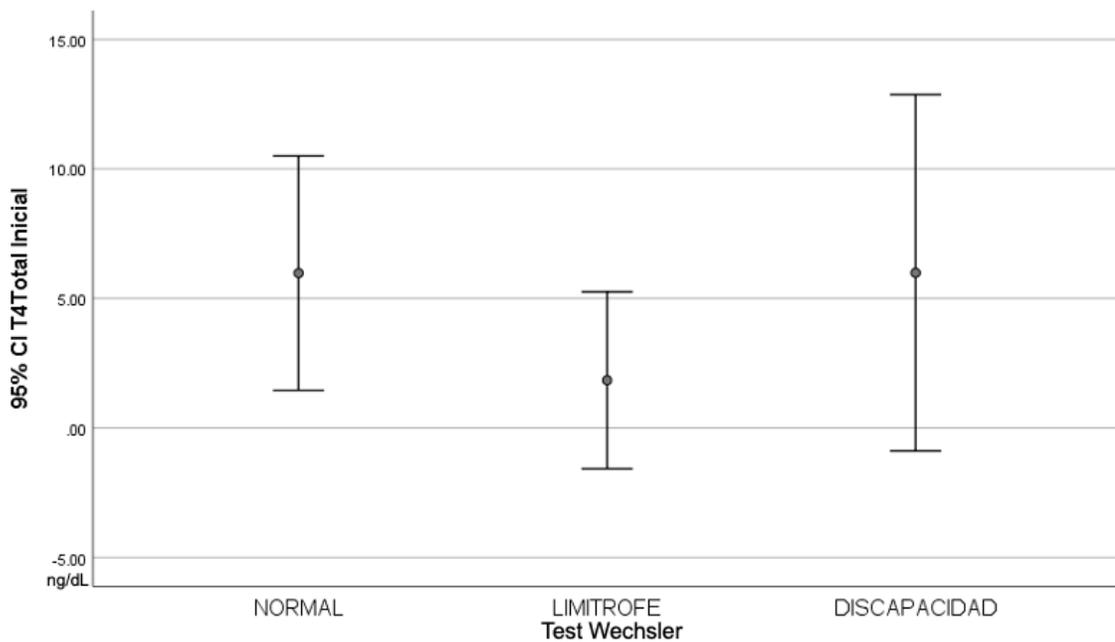
Gráfica 5. Kruskal–Wallis con edad al diagnóstico con resultado de test de Wechsler

Rango promedio de TSH en la prueba normal fue de 11.84, 15.67 en la prueba límite y 12.7 en la discapacidad ($p= 0.593$)(Gráfica 6).



Gráfica 6. Kruskal-Wallis con TSH inicial con resultado de test de Wechsler

T4 total para prueba normal con un rango promedio de 12.78 , límite de 8.17 y para discapacidad de 14.20 (p=0486) (Gráfica 7)



Gráfica 7. Kruskal-Wallis con T4total inicial con resultado de test de Wechsler

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El hipotiroidismo congénito es la causa más frecuente de discapacidad intelectual en los errores del metabolismo detectados por el tamiz neonatal, en la actualidad tenemos una incidencia promedio en los últimos tres años en el sector salud del estado de Aguascalientes de 1:2,358 (61).

Se obtuvo un resultado de predominio del sexo femenino en un 79%, acorde a lo reportado por la literatura Nacional, en donde la incidencia es de 4.1 a 7.3 por cada 1000 recién nacidos vivos, con una afectación mayor en las niñas entre un 61.1% (5,62).

Destaca que la edad promedio al diagnóstico de hipotiroidismo congénito de 59.88 días con una desviación estándar de 96.13 días, un retraso en la detección que en México se determinaba dentro de los primeros 5 días posteriores al nacimiento (63) Es conocido que la detección y el tratamiento precoces –que previenen la discapacidad mental grave– pueden no descartar determinados déficits cognitivos leves asociados al impacto de la enfermedad en sí, que pueden persistir incluso una vez que el paciente ha sido detectado y con tratamiento oportuno (Santana, 2019 [34]).

Existen diversos estudios en la literatura que muestran la importancia de la detección temprana de esta condición. Selva et al. (2005, [58]) reporta que niños con hipotiroidismo congénito severo tienen alteraciones intelectuales significativas al compararlas con la población normal, encontrándose puntajes cognitivos más bajos, mayor inatención y menor desempeño verbal al compararlos con población normal y con hipotiroidismo moderado y demostraron relación con IQ con la dosis inicial y con la severidad del hipotiroidismo congénito. En otro estudio (Nuñez, 2017, [33]) compararon el seguimiento hasta etapa adulta en el cual vieron que los mejores resultados en neurodesarrollo ocurren cuando el tratamiento con hormona tiroidea comienza antes de las 2 semanas de vida y las diferencias son mínimas en

coeficiente intelectual, desempeño escolar y test neuropsicológicos al compararlos con población sin hipotiroidismo congénito.

Desgraciadamente la detección de esta condición no ha podido mejorar en tiempo porque los programas institucionales de tamizaje neonatal se centralizaron en la República y por esta razón no ha sido tan oportuna como se establece las normas internacionales. Por otro lado, la carencia de insumos ha impedido procesar algunas de las muestras y por esta razón los diagnósticos han sido tardíos (63)

Siendo que la discapacidad intelectual es la afección más importante de las secuelas de hipotiroidismo congénito, encontrar los factores que la condicionan es de suma importancia para evitarla.

En el estudio Romero y colaboradores (2011[59]) encontraron que independientemente del grado de severidad y la etiología del hipotiroidismo, si el tratamiento sustitutivo se inicia a una edad menor a los 21 días a una dosis sustitutiva de levotiroxina adecuada y llevando un apropiado seguimiento, la evolución es satisfactoria respecto al coeficiente intelectual. En otro estudio realizado por Díaz y colaboradores (2018[58]) analizaron a 32 pacientes con las mismas características, lo cual encontraron un cociente intelectual total bajo en 19% de los pacientes, todos con atiroxis de origen intrauterino e inicio tardío del tratamiento.

La prevalencia de discapacidad intelectual en la muestra estudiada fue de 21% con 12% de casos limítrofes (incidencia de discapacidad 1:4.8, incidencia de limítrofe 1:8) lo cual consideramos un número todavía elevado tomando en cuenta que el tamiz neonatal está establecido con estrategias de prevención adecuadas. Esto nos lleva a la necesidad de analizar consecuentemente otros factores que puedan generar esta discapacidad.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la etiología, en la gravedad y edad al diagnóstico, debido al tamaño de la muestra.

A pesar de no encontrar diferencia significativa, sin embargo, encontramos una inclinación en una mayor discapacidad intelectual a mayor elevación de TSH, lo cual

coincide con Haddow y col (2017 [42]) encontraron en un estudio retrospectivo que los puntajes completos de coeficiente intelectual de los niños cuyas madres tenían altos niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) durante la gestación eran 7 puntos más bajos que los de los controles ($p < 0.005$), y que el 19% de ellos tenían puntajes de menos de 85 en comparación con el 5% de los controles ($p < 0.007$).

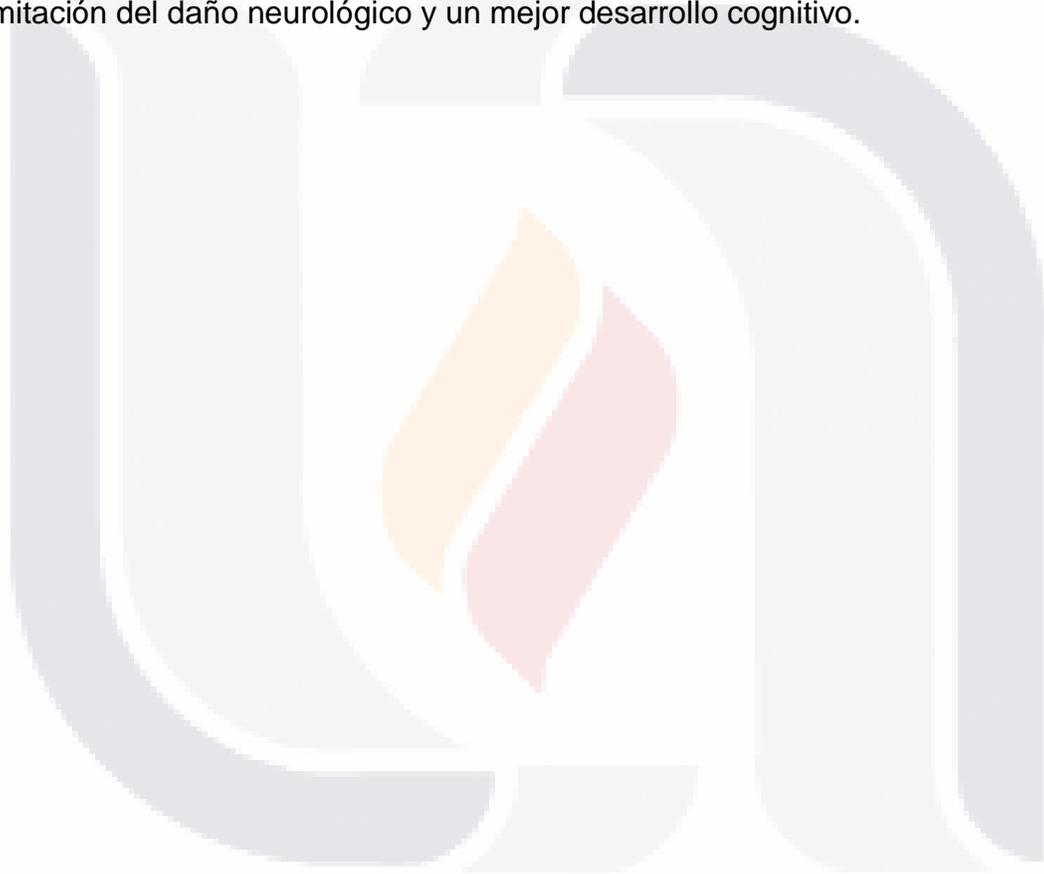
Otro de los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis fue la tendencia de una mayor discapacidad a una mayor edad de diagnóstico, lo cual también concuerda con la mayoría de los estudios mencionados. Se intuye que la edad al diagnóstico es la misma que la edad al tratamiento, ya que en nuestra institución el paciente es citado el mismo día para confirmar, informar y tratar el hipotiroidismo congénito. Está es la justificación del tamiz neonatal, se sabe desde la institución del tamiz que la detección temprana de la enfermedad reduce notablemente la discapacidad intelectual. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos con la prueba de Kruskal-Wallis una tendencia que correlacionara los niveles de tiroxina con la discapacidad intelectual, lo cual si ha sido demostrado en varios estudios como el de Delahunty y col (2010 [49]) y Kasatkina y col (2006 [50])

Si bien en nuestro estudio analizamos factores como edad al diagnóstico, gravedad al diagnóstico e inicio de tratamiento temprano, y etiología, hay otros factores difíciles de cuantificar y establecer la relación con la discapacidad intelectual, entre ellos la participación de la familia para la estimulación temprana del paciente con hipotiroidismo congénito, es tan importante como los demás factores mencionados. En muchos de los casos de los pacientes que tienen adherencia adecuada al tratamiento, no hay el suficiente estímulo intelectual durante el desarrollo de los dos primeros años, en los cuales se concreta la mayor parte del neurodesarrollo (32).

Otros de los factores que afectan al desarrollo intelectual de los niños en general (no solo con hipotiroidismo congénito) es el nivel de educación y el acceso a ella. La pandemia afectó además de manera importante el desarrollo socioafectivo por

el aislamiento, la ausencia escolar, y la dificultad que se generaron por estudio en domicilio.

Limitaciones del estudio: no se logra contar con el número adecuado de la muestra secundario a ausencia de realización de la entrevista neurológica por la actual pandemia de COVID19, con dificultades secundarias para establecer una correlación estadísticamente significativa, sin embargo, se estructura un excelente estudio piloto para continuación de estudio en estos pacientes y establecer una limitación del daño neurológico y un mejor desarrollo cognitivo.



CAPÍTULO VI

CONCLUSIÓN

No existe en nuestro estudio asociación estadísticamente significativa de la discapacidad intelectual con la etiología del hipotiroidismo congénito debido al tamaño de la muestra.

Se encontró una incidencia de 1:4.8 de discapacidad intelectual y 1:8 con prueba limítrofe.

Los factores de riesgo más importante para presentar discapacidad intelectual fueron la edad y los niveles de TSH al diagnóstico. Hay un retraso en el diagnóstico de la enfermedad en los últimos años por la demora en la obtención de resultados del tamizaje neonatal.

Debido al tamaño de la muestra se considera un estudio piloto que requiere ampliarse para obtener una mejor asociación entre los factores de riesgo.

Existe factores como la adherencia al tratamiento y la participación familiar en la estimulación temprana que tienen importancia en la asociación de la enfermedad con la discapacidad intelectual que no pudieron ser analizados en nuestro estudio.

CAPÍTULO VII

GLOSARIO

Hormonas tiroideas: Tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), son hormonas basadas en la tirosina producidas por la glándula tiroides, la principal responsable de la regulación del metabolismo.

Hipotiroidismo: Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroides y el descenso de secreción de hormonas tiroideas; provoca disminución del metabolismo basal, cansancio, sensibilidad al frío

Hipotiroidismo congénito: es la deficiencia de hormonas tiroideas presente al nacimiento.

Hormona estimulante de la tiroides: Estímulo la liberación de la hormona tiroidea desde la tiroglobulina. También estimula la formación de las células foliculares de la tiroides. Una concentración anormal de hormona estimulante de la tiroides puede significar que el sistema de regulación hormonal de la tiroides está fuera de control, por lo general como resultado de una afección benigna. También se llama TSH.

Tamiz metabólico: Esta prueba se define como los exámenes de laboratorio practicados al recién nacido para detectar padecimientos de tipo congénito o metabólico para que puedan ser tratados oportunamente para prevenir daños irreversibles como retraso mental, las enfermedades que se pueden identificar son: hipotiroidismo congénito, galactosemia, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

ANEXOS

ANEXO A: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA BASE DE DATOS

Nombre:

Nº expediente:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Etiología:

Edad de inicio de tratamiento:

TSH inicial:

T3t inicial:

T3libre inicial:

T4t inicial:

T4libre inicial:

Gravedad al diagnóstico:

<input type="checkbox"/> Prueba		WISC	WPSSI
	CI Total		
	Compresión		
	Razonamiento		
	Memoria de trabajo		
	Velocidad de procesamiento		

Interpretación:

ANEXO B: ESCALA WECHSLER DE INTELIGENCIA IV PARA LOS NIVELES ESCOLAR Y ADOLESCENCIA



Nombre del niño: _____
 Examinador: _____

Estimación de la edad del niño

	Año	Mes	Día
Fecha de evaluación			
Fecha de nacimiento			
Edad a la evaluación			

Conversiones de puntuación natural total a puntuación escalar

Subprueba	Puntuación natural	Puntuaciones escalares
Diseño con cubos		
Semejanzas		
Retención de dígitos		
Conceptos con dibujos		
Claves		
Vocabulario		
Sucesión de números y letras		
Matrices		
Comprensión		
Búsqueda de símbolos		
(Figuras incompletas)		[]
(Registros)		[]
(Información)		[]
(Aritmética)		[]
Palabras en contexto (Pistas)		[]

Suma de puntuaciones escalares
 * Para puntuación escalar de subpruebas, véase tabla C-1, Manual de aplicación

	Todas las 10 subpruebas*	3 de Comprensión verbal	3 de Razonamiento perceptual
Suma de puntuaciones escalares			
Número de subpruebas	+ 10	+ 3	+ 3
Puntuación media			

* La media total se calcula a partir de las 10 subpruebas esenciales.

Cálculo de puntuaciones índice

Escala	Suma de puntuaciones escalares	Índice compuesto	Rango percentil	Intervalo de confianza de ____ %
Comprensión verbal				
Razonamiento perceptual				
Memoria de trabajo				
Velocidad de procesamiento				
Escala total				

Manual moderno
 Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
 Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100 México, D.F.

"Traducción y adaptación con permiso Copyright © 2003 por The Psychological Corporation, U.S.A. Traducción al Español copyright © 2003 por The Psychological Corporation, U.S.A. Elementos originales en Español D.R. © 2007 por Editorial Manual Moderno, S.A. de C.V., México. Todos los derechos reservados."
 Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas algunos de tarjetas perforadas o suministrada por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopiado, registrado, etc.— sin permiso previo por escrito de la Editorial.
 ISBN 970-729-262-8 (Protocolo de registro)

ETIP
75-3

Protocolo de registro

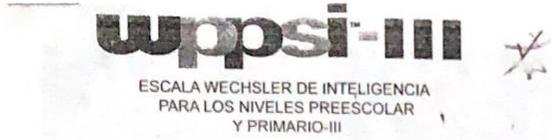
Perfil de puntuaciones escalares de subprueba

	Comprensión verbal				Razonamiento perceptual				Memoria de trabajo			Velocidad de procesamiento		
	SE	VB	CM	(IN) (PC)	DC	CD	MT	(FI)	RD	NL	(AR)	CL	BS	FR
19	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
18	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
17	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
16	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
14	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
13	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
11	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
7	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
6	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Perfil de puntuaciones compuestas

	ICV	IRP	IMT	IVP	CIT
160					
150					
140					
130					
120					
110					
100					
90					
80					
70					
60					
50					
40					

ANEXO C: ESCALA WECHSLER PARA INTELIGENCIA PARA LOS NIVELES PREESCOLAR



Nombre del niño _____ Sexo _____

Examinador _____

Cálculo de la edad del niño

	Año	Mes	Día
Fecha de la evaluación			
Fecha de nacimiento			
Edad a la evaluación			

Conversión de puntuación natural total a puntuación escalar

Subprueba	Puntuación natural	Puntuación escalar			
Diseño con cubos					
Información					
Matrices					
Vocabulario					
Conceptos con dibujos					
(Búsqueda de símbolos)				()	
Pistas					
Claves					
(Comprensión)		()		()	
(Figuras incompletas)			()	()	
(Semejanzas)		()		()	
(Vocabulario receptivo)					
(Rompecabezas)			()	()	
(Denominaciones)					
Suma de puntuaciones escalares					

Conversión de la suma de puntuaciones escalares a puntuaciones compuestas

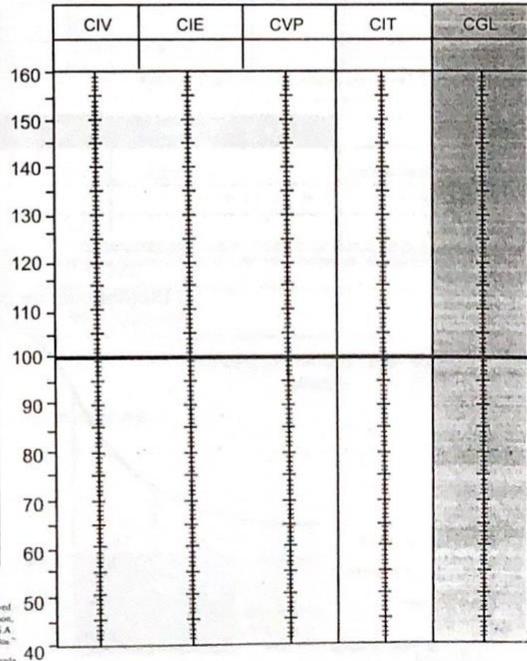
Escala	Suma de puntuaciones escalares	Puntuación compuesta	Rango percentil	% Intervalo de confianza
CI Verbal		CIV		
CI Ejecución		CIE		
Velocidad de procesamiento		CVP		
CI Total		CIT		
Lenguaje		CGL		

PROTOCOLO DE REGISTRO EDADES 4:0-7:3

Perfil de puntuaciones escalares por subprueba

	CI Verbal					CI Ejecución					Velocidad de procesamiento		Lenguaje	
	IN	VB	PS	CM	SE	DC	MT	CD	FI	RC	BS	CL	VR	DN
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

Perfil de puntuaciones compuestas



Nota: Este cuadernillo está impreso en azul. NO LO ACEPTE si no cumple este requisito.

mm manual moderno®
 Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
 Av. Sierrita 206, Col. Hipódromo, 06100
 México, D.F.
 Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Copyright © 2002 by Harcourt Assessment, Inc. All rights reserved.
 Traducido y adaptado con permiso. Copyright © 2002 por NCS Pearson, Inc., U.S.A. Traducido al español D.R. © 2011 por NCS Pearson, Inc., U.S.A. Todos los derechos reservados.
 Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopiado, etcétera— sin permiso previo por escrito de la Editorial.

ANEXO C: ESCALA WECHSLER DE INTELIGENCIA PARA LOS NIVELES DE PREESCOLAR



ESCALA WECHSLER DE INTELIGENCIA PARA LOS NIVELES PREESCOLAR Y PRIMARIO-III

Nombre del niño _____ Sexo _____
 Examinador _____

Cálculo de la edad del niño

	Año	Mes	Día
Fecha de la evaluación			
Fecha de nacimiento			
Edad a la evaluación			

Conversión de puntuación natural total a puntuación escalar

Subprueba	Puntuación natural	Puntuación escalar			
		CI Verbal	CI Ejecución	CI Total	Lenguaje opcional
Vocabulario receptivo					
Diseño con cubos					
Información					
Rompecabezas					
Denominaciones		()	()		
Suma de puntuaciones escalares					

Conversión de la suma de puntuaciones escalares a puntuaciones compuestas

Escala	Suma de puntuaciones escalares	Puntuación compuesta	Rango percentil	% Intervalo de confianza
CI Verbal		CIV		
CI Ejecución		CIE		
CI Total		CIT		
Lenguaje		CGL		

mm manual moderno®
 Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
 Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100 México, D.F.
 Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Copyright © 2002 by Harcourt Assessment, Inc. All rights reserved.
 Traducido y adaptado con permiso. Copyright © 2002 por NCS Pearson, Inc., U.S.A. Traducción al español D.R. © 2011 por NCS Pearson, Inc., U.S.A. Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno o transmitida por otro medio — electrónico, mecánico, fotocopias, etcétera — sin permiso previo por escrito de la Editorial.

0816

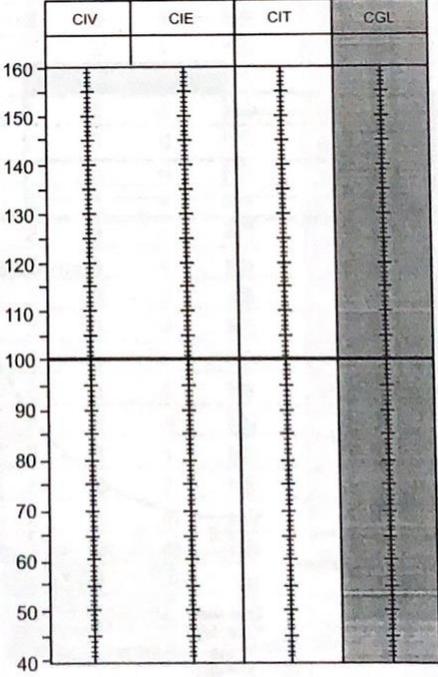


PROTOCOLO DE REGISTRO EDADES 2:6-3:11

Perfil de puntuaciones escalares por subprueba

	CI Verbal			CI Ejecución	
	VR	IN	DN	DC	RC
19	•	•	•	•	•
18	•	•	•	•	•
17	•	•	•	•	•
16	•	•	•	•	•
15	•	•	•	•	•
14	•	•	•	•	•
13	•	•	•	•	•
12	•	•	•	•	•
11	•	•	•	•	•
10	•	•	•	•	•
9	•	•	•	•	•
8	•	•	•	•	•
7	•	•	•	•	•
6	•	•	•	•	•
5	•	•	•	•	•
4	•	•	•	•	•
3	•	•	•	•	•
2	•	•	•	•	•
1	•	•	•	•	•

Perfil de puntuaciones compuestas



Nota: Este cuadernillo está impreso en azul. NO LO ACEPTE si no cumple ese requisito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism [Internet]. Vol. 45, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2018 [cited 2021 Jun 29]. p. 1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405999/>
2. Wassner AJ. Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jun 29];19(4):291–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534114/>
3. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism [Internet]. Vol. 27, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2021 Jun 29]. p. 63–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789720/>
4. Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M, de Filippis T, Fugazzola L, Polak M, et al. New genetics in congenital hypothyroidism [Internet]. Vol. 71, Endocrine. Springer; 2021 [cited 2021 Jun 29]. p. 696–705. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650047/>
5. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism—a review [Internet]. Vol. 20, Hormones. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2021 Jun 29]. p. 225–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400193/>
6. Kaplowitz PB. Neonatal Thyroid Disease: Testing and Management [Internet]. Vol. 66, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019 [cited 2021 Jun 29]. p. 343–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819341/>
7. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease congenital hypothyroidism: Update and perspectives. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 29];179(6):R297–317. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324792/>
8. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P. Genetics of Primary Congenital Hypothyroidism [Internet]. Vol. 15, Pediatric endocrinology reviews : PER. NLM (Medline); 2018 [cited 2021 Jun 29]. p. 200–15. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493125/>
9. Nettore IC, Fenzi G, Macchia PE. Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply [Internet]. Endotext. 2000 [cited 2021 Jun 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905381>
 10. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism [Internet]. StatPearls. 2021 [cited 2021 Jun 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644339>
 11. Benvenga S, Klose M, Vita R, Feldt-Rasmussen U. Less known aspects of central hypothyroidism: Part 1 – Acquired etiologies [Internet]. Vol. 14, Journal of Clinical and Translational Endocrinology. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Jun 29]. p. 25–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30416972/>
 12. Benvenga S, Klose M, Vita R, Feldt-Rasmussen U. Less known aspects of central hypothyroidism: Part 2 – Congenital etiologies [Internet]. Vol. 14, Journal of Clinical and Translational Endocrinology. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Jun 29]. p. 5–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294553/>
 13. García M, De Buitrago JG, Jiménez-Rosés M, Pardo L, Hinkle PM, Moreno JC. Central hypothyroidism due to a trhr mutation causing impaired ligand affinity and transactivation of gq. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Jun 29];102(7):2433–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419241/>
 14. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder [Internet]. Vol. 13, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2021 Jun 29]. p. 588–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549061/>
 15. Naafs JC, Verkerk PH, Fliers E, van Trotsenburg ASP, Zwaveling-Soonawala N. Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. Eur J Endocrinol [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 29];183(6):627–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33107432/>
 16. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-

- Papendieck L, et al. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jun 29];88(3–4):274–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898885/>
17. Zwaveling-Soonawala N, Paul Van Trotsenburg A, Verkerk PH. TSH and FT4 Concentrations in Congenital Central Hypothyroidism and Mild Congenital Thyroidal Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Jun 29];103(4):1342–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325028/>
 18. Scavone M, Giancotti L, Anastasio E, Pensabene L, Sestito S, Concolino D. Evolution of congenital hypothyroidism in a cohort of preterm born children. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 29];61(6):629–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771362/>
 19. Abbasi F, Janani L, Talebi M, Azizi H, Hagiri L, Rimaz S. Risk factors for transient and permanent congenital hypothyroidism: a population-based case-control study. *Thyroid Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Jun 29];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33952327/>
 20. Habib A, Shojazadeh A, Molayemat M, Habib A, Jeddi M, Arabsolghar R, et al. Prevalence and predictive factors of transient and permanent congenital hypothyroidism in Fars province, Iran. *BMC Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Jun 29];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090374/>
 21. Mansoor S. Congenital hypothyroidism: Diagnosis and management of patients. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jun 29];70(10):1845–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159766/>
 22. Al-Qahtani M. Congenital Hypothyroidism [Internet]. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2020 [cited 2021 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115295/>
 23. Ji Z, Yang L. Risk factors for neonatal congenital hypothyroidism: A Meta analysis. *Chinese J Contemp Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun

- 29];23(5):505–12. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020742/>
24. Jafari M Al, Jose S, Senani A Al. Demographic features and etiology of congenital hypothyroidism at the national diabetes and endocrine center in oman from 2004 to 2016. *Oman Med J [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 29];35(5):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33062310/>
 25. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism [Internet]. Vol. 15, *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2019 [cited 2021 Jun 29]. p. 124–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734891/>
 26. De Andrade CLO, Lemos AC, Machado GC, Da Cruz Fernandes L, Silva LL, De Oliveira HB, et al. Congenital hypothyroidism as a risk factor for central hearing process disorders. *Rev Paul Pediatr [Internet]*. 2019 [cited 2021 Jun 29];37(1):82–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30183803/>
 27. Mazahir FA, Khadora MM. A retrospective analysis of congenital anomalies in congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]*. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 29];33(9):1147–53. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822318/>
 28. Valentini D, Di Camillo C, Mirante N, Vallogini G, Olivini N, Baban A, et al. Medical conditions of children and young people with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res [Internet]*. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jun 29];65(2):199–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426738/>
 29. Ishii J, Suzuki A, Kimura T, Tateyama M, Tanaka T, Yazawa T, et al. Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7. *Commun Biol [Internet]*. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jun 29];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31372509/>
 30. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome [Internet]. Vol. 31, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2017 [cited 2021 Jun 29]. p. 213–24. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28648509/>
 31. Chauhan L, Kumar P, Chauhan S, Sood A. Lingual thyroid presenting as

- Kocher-Debre-Semelaigne syndrome [Internet]. Vol. 52, Journal of Paediatrics and Child Health. Blackwell Publishing; 2016 [cited 2021 Jun 29]. p. 852–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535889/>
32. Perri K, De Mori L, Tortora D, Calevo MG, Allegri AEM, Napoli F, et al. Cognitive and White Matter Microstructure Development in Congenital Hypothyroidism and Familial Thyroid Disorders. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2021 Jun 9 [cited 2021 Jun 29]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34105732/>
 33. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob Lunecke F. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento [Internet]. Vol. 145, Revista Medica de Chile. Sociedad Medica de Santiago; 2017 [cited 2021 Jun 29]. p. 1579–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29652955/>
 34. Santana-Miranda R, Murata C, Bruni O, Rosa A, Alvarado Ruiz GA, Castillo Montoya CR, et al. Cyclic alternating pattern in infants with congenital hypothyroidism. Brain Dev [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jun 29];41(1):66–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30037585/>
 35. Rodriguez-Diaz E, Pearce EN. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy [Internet]. Vol. 34, Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Bailliere Tindall Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792134/>
 36. Hardley MT, Chon AH, Mestman J, Nguyen CT, Geffner ME, Chmait RH. Iodine-Induced Fetal Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment with Intra-Amniotic Levothyroxine. Horm Res Paediatr [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Jun 29];90(6):419–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791909/>
 37. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. Horm Res Paediatr [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Jun 29];90(2):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157487/>
 38. Riaño Galán I, Sánchez Martínez P, Pilar Mosteiro Díaz M, Rivas Crespo

- MF. Psycho-intellectual development of 3 year-old children with early gestational iodine deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jun 29];18(SUPPL. 1):1265–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16398458/>
39. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 29];19(5):511–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19348584/>
40. Wassie MM, Smithers LG, Zhou SJ. Association Between Newborn Thyroid-Stimulating-Hormone Concentration and Neurodevelopment and Growth: a Systematic Review [Internet]. *Biological Trace Element Research*. Humana Press Inc.; 2021 [cited 2021 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686634/>
41. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal Hypothyroxinemia: Psychoneurological Deficits of Progeny*! M AN, BROW N, AND SERUNIA N. 1991.
42. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development [Internet]. Vol. 342, *Neuroscience*. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 Jun 29]. p. 68–100. Available from: [/pmc/articles/PMC4819012/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686634/)
43. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 29];72(6):825–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19878506/>
44. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population- based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Jun 29];96(10):3234–

41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21832110/>
45. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 29];95(9):4227–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534757/>
46. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VWV, Visser TJ, Visser W, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: The generation R study. *Pediatr Res* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jun 29];69(5 PART 1):454–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471776/>
47. Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, Behrooz EG, Tehranidoost M, Azizi F. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: Intellectual development of offspring. In: *Thyroid* [Internet]. *Thyroid*; 2011 [cited 2021 Jun 29]. p. 1143–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21943136/>
48. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Jun 29];97(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031521/>
49. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: Millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 29];95(11):4898–908. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20719832/>
50. Kasatkina ÉP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova G V., Ryabykh A V., Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Jun 29];36(6):619–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16783515/>
51. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al.

- Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb 9 [cited 2021 Jun 29];366(6):493–501. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1106104>
52. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 Jun 29];97(5):1536–46. Available from: <http://cost.jsc.nasa.gov/inflateGDP.html>
 53. Aghili R, Khamseh ME, Malek M, Hadian A, Baradaran HR, Najafi L, et al. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine. *Arch Med Sci*. 2012 Dec 31;8(6):1096–101.
 54. Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 29];18(5):395–9. Available from: </pmc/articles/PMC3810573/>
 55. Jacome Roca A. El descubrimiento del Hipotiroidismo. *Revista Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo*. 2017;(4):32-37.
 56. Marrero-González N, Rodríguez-Fernández C. Hipotiroidismo Congénito: historia e impacto del tamizaje. *Revista Biomédica*. 2000;11(4):283-292.
 57. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Publica Mex* 1994;36:249-256.
 58. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147 (6): 775- 80.
 59. Díaz-Pérez EJ, Sánchez-Pérez MC, Moreno-Macías H, Echeverría-Arjonilla JC, Rivera-González IR, Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Ontiveros-Mendoza E, Altamirano-Bustamante N, Mandujano- Valdés MA. Hipotiroidismo congénito primario y neurodesarrollo: un enfoque terapéutico integral. *Acta Pediatr Mex*. 2018;39(4):299-315.

60. Romero JB, Palacios GC, Gómez N, et al. Coeficiente intelectual y etiología del hipotiroidismo congénito. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.2011;49(2):179-183.
61. Instituto de servicios de salud del estado de Aguascalientes. Tamiz Neonatal. <https://www.issea.gob.mx>
62. Hinojosa Trejo MA, Vela Amieva M, IbarraGonzález I, Cosío Farias AP, Herrera Pérez LA, Caamal Parra G, Bolaños Córdova LE, García Flores EP. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. Acta Pediatr Mex. 2018;SI(39):5S-13S.
63. García Flores EP, Herrera Maldonado N, Hinojosa Trejo MA, Vergara Vázquez M, Halley Castillo ME. Avances y logros del programa de tamiz metabólico neonatal en México (2012-2018). Acta Pediatr Mex. 2018;SI(39):57S-65S.

