

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**“Asociación entre el desarrollo cognitivo medido por la  
escala de Wechsler y la edad de inicio de tratamiento en  
pacientes con hipotiroidismo congénito en el Centenario  
Hospital Miguel Hidalgo”**

**TESIS PRESENTADA POR**

**Denisse Hernández Hurtado**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**Pediatría Médica**

**ASESORES**

**Dra. María Pía Martínez Gigena**

**Dra. Alma Rosa De Luna Sosa**

**Psic. Leonardo Javier Martínez Robles**

**Dr. Alejandro Rosas Cabral**

**Aguascalientes, Aguascalientes, diciembre 2023.**

## APROBACIONES

### CARTA DE VOTO APROBATORIO INDIVIDUAL

DOCTOR SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como ASESOR designado del estudiante DENISSE HERNÁNDEZ HURTADO con ID 163318 quien realizó la tesis titulada: "ASOCIACIÓN ENTRE EL DESARROLLO COGNITIVO MEDIDO POR LA ESCALA DE WECHSLER Y LA EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO", un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el VOTO APROBATORIO, para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. María Pía Martínez Gigena

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 13 de diciembre de 2023

c.c.p.- Interesado

c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



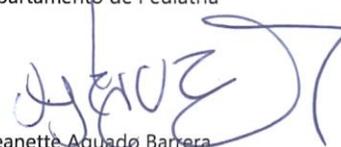
AUTORIZACIONES



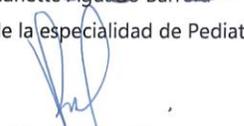
Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman  
Jefe del Departamento de Enseñanza



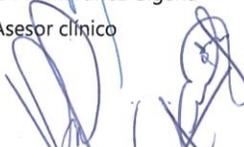
Dr. Rosendo Sánchez Anaya  
Jefe del Departamento de Pediatría



Dra. Elva Jeanette Aguado Barrera  
Profesor Titular de la especialidad de Pediatría



Dra. María Pía Martínez Gigena  
Asesor clínico



Dra. Alma Rosa De Luna Sosa  
Asesor metodológico



Psic. Leonardo Javier Martínez Robles  
Asesor clínico



Dr. Alejandro Rosas Cabral  
Asesor estadístico



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



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 07/02/24

**NOMBRE:** HERNANDEZ HURTADO DENISSE **ID** 163318

**ESPECIALIDAD** PEDIATRIA MEDICA **LGAC (del posgrado):** CRECIMIENTO, DESARROLLO Y MORBIMORTALIDAD PEDIÁTRICA

**TIPO DE TRABAJO:**  Tesis  Trabajo práctico

**TITULO:** ASOCIACIÓN ENTRE EL DESARROLLO COGNITIVO MEDIDO POR LA ESCALA DE WECHSLER Y LA EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):** DESARROLLO COGNITIVO Y TARTAMIENTO DEL NIÑO CON HIPOTIROIDISMO

**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 Cumple 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
- SI 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

Sí X  
No \_\_\_\_\_

**FIRMAS**

**Revisó:**

**NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:**

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

**Autorizó:**

**NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:**

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

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

En cumplimiento con el Art. 103C 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. 103F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.



## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/123/23  
Aguascalientes, Ags., a 25 de Octubre de 2023

**DRA. DENISSE HERNÁNDEZ HURTADO**  
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 13 de Julio del presente año, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2023-R-54 y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**“ASOCIACION ENTRE EL DESARROLLO COGNITIVO MEDIDO POR LA ESCALA DE WECHSLER Y LA EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Sin otro particular, se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

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



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



C.c.p.- DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN S.- JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CHMH.

JALV/IMAG/cmva\*



449 9 94 67 20

www.isea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morín S/N  
Fracc. Alameda, C.P. 20259



[LM] Acuse de recibo del envío



Reenvió este mensaje el Sáb 16/12/2023 14:41.



Nery Guerrero Mojica <luxmedica.editorial@gmail.com>  
Para: Usted

Sáb 16/12/2023 14:36

Denisse Hernandez:

Gracias por enviar el manuscrito "Asociación entre el desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y la edad de inicio de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo" a Lux Médica. Con el sistema de gestión de publicaciones en línea que utilizamos podrá seguir el progreso a través del proceso editorial tras iniciar sesión en el sitio web de la publicación:

URL del manuscrito: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/authorDashboard/submission/4964>  
Nombre de usuario/a: 163318

Si tiene alguna duda puede ponerse en contacto conmigo. Gracias por elegir esta editorial para mostrar su trabajo.

Nery Guerrero Mojica

Lux Médica <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

Lux Médica

Volver a Emisión

4964 / Hernandez et al. / "Asociación entre el desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y la edad de inicio de" Biblioteca de envío

Flujo de trabajo Publicación

Envío Revisión Editorial Producción

Archivos de envío

Nombre	De	Última respuesta	Respuestas	Cerrado
14878 INFORMACION DE LOS AUTORES.docx		diciembre 16, 2023	Otro	
14879 RESUMEN ARTICULO.docx		diciembre 16, 2023	Texto del artículo	

Descargar todos los archivos

Discusiones previas a la revisión

Nombre	De	Última respuesta	Respuestas	Cerrado
Comentarios para el editor/a	163318	2023-12-16 05:35 PM	0	<input type="checkbox"/>

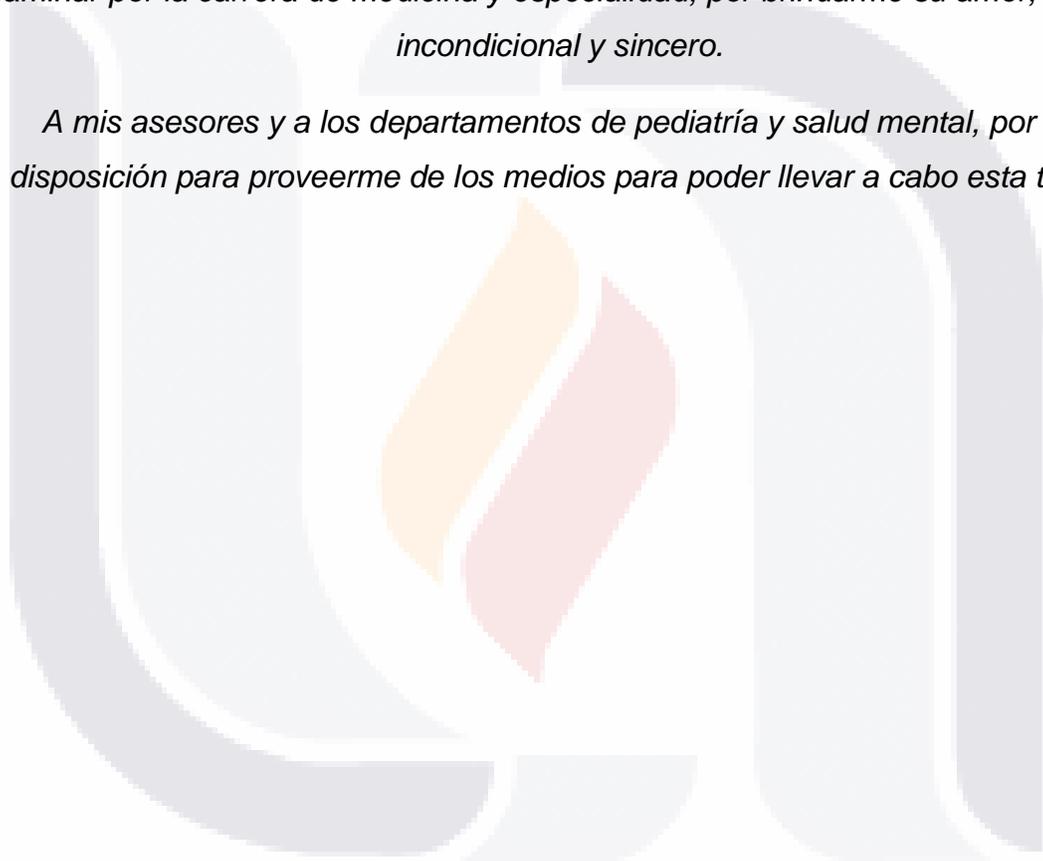
Añadir discusión

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, quien me ha permitido cumplir el deseo de mi corazón.*

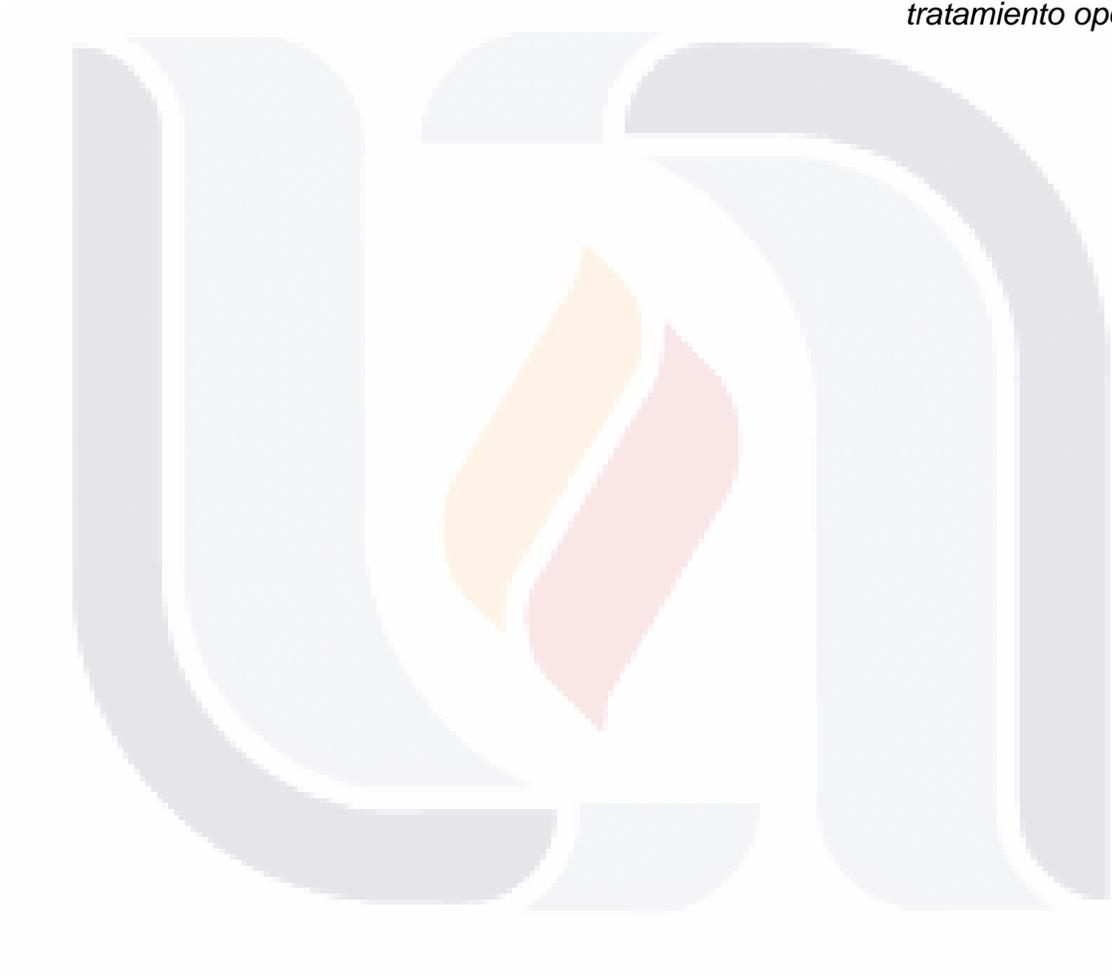
*A mi padres y hermanos, por ser el pilar que me mantuvo en pie durante mi caminar por la carrera de medicina y especialidad, por brindarme su amor, apoyo incondicional y sincero.*

*A mis asesores y a los departamentos de pediatría y salud mental, por su disposición para proveerme de los medios para poder llevar a cabo esta tesis.*



**DEDICATORIA**

*A todos los niños que participaron en esta tesis, gracias a ellos fue posible realizar este trabajo, niños merecedores de una infancia feliz, con acceso a la salud y tratamiento oportuno.*



## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL .....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	2
ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	3
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	3
ACRÓNIMOS .....	4
RESUMEN.....	5
SUMMARY .....	6
CAPÍTULO I.....	7
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
1.1 INTRODUCCIÓN .....	7
1.2 ANTECEDENTES:.....	7
1.3 EPIDEMIOLOGÍA: .....	10
1.4 EMBRIOLOGÍA: .....	10
1.5 FISIOLÓGÍA DE LA HORMONA TIROIDEA: .....	12
1.6 ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN: .....	13
1.7 DIAGNÓSTICO.....	16
1.8 HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y RETRASO NEUROCOGNITIVO.....	21
1.9 ESCALA DE WECHSLER .....	22
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>2.4 HIPOTESIS.....</b>	<b>27</b>
<b>2.5 OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
2.5.1 OBJETIVO GENERAL .....	27
2.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.1 TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.2 LUGAR DE APLICACIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.3 DEFINICION DEL UNIVERSO.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1.7 DEFINICION DE VARIABLES.....</b>	<b>29</b>

3.1.7.1 VARIABLE DEPENDIENTE: .....	29
3.1.7.2 VARIABLES INDEPENDIENTES:.....	30
<b>3.2 MATERIALES HUMANOS Y FINANCIEROS .....</b>	<b>32</b>
3.2.1 RECURSOS HUMANOS: .....	32
3.2.2 RECURSOS MATERIALES:.....	32
3.2.3 RECURSOS FINANCIEROS:.....	33
<b>3.3 PROCEDIMIENTO PARA RECABAR LA INFORMACIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4 ANÁLISIS DE DATOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>34</b>
<b>3.6 CONDICIONES ÉTICAS.....</b>	<b>34</b>
<b>CAPÍTULO IV.....</b>	<b>36</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>36</b>
<b>CAPITULO V.....</b>	<b>49</b>
<b>5.1 DISCUSIÓN .....</b>	<b>49</b>
<b>CAPITULO VI.....</b>	<b>53</b>
<b>6.1 CONCLUSIONES .....</b>	<b>53</b>
<b>GLOSARIO .....</b>	<b>54</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>59</b>
ANEXO A: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	59
ANEXO B: ESCALA DE WECHSLER PARA PREESCOLARES DE 2:6 A 3:11 AÑOS .....	60
ANEXO C: ESCALA DE WECHSLER PARA PREESCOLARES DE 4:0 A 7:3 AÑOS .....	61
ANEXO D: ESCALA DE WECHSLER PARA NIÑOS .....	62

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1. MUTACIONES EN FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN GENÉTICOS ASOCIADOS A HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO .....</b>	<b>15</b>
<b>TABLA 2.PATOLOGÍAS IDENTIFICABLES POR TAMIZ METABÓLICO NEONATAL (7) .....</b>	<b>17</b>
<b>TABLA 3. HALLAZGOS EN PERFIL TIROIDEO SEGÚN ETIOLOGÍAS DE HC .....</b>	<b>18</b>
<b>TABLA 4. RANGOS DE REFERENCIA DE FUNCIÓN TIROIDEA NORMAL SEGÚN EDAD .....</b>	<b>18</b>
<b>TABLA 5. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO .....</b>	<b>20</b>
<b>TABLA 6. PARTICIPACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO ...</b>	<b>21</b>
<b>TABLA 7. ÍTEMS EVALUADOS POR LA ESCALA DE WECHSLER PARA NIÑOS (WISC-IV) .....</b>	<b>23</b>
<b>TABLA 8. ÍTEMS EVALUADOS POR LA ESCALA DE WECHSLER PARA PREESCOLARES 1ª ETAPA (WPPSI-III) .</b>	<b>23</b>

TABLA 9. ÍTEMS EVALUADOS POR LA ESCALA DE WECHSLER PARA PREESCOLARES 2ª ETAPA (WPPSI-III) . 24

TABLA 10. CATEGORÍAS NOMINALES DEL COEFICIENTE INTELECTUAL ..... 24

TABLA 11. CATEGORIZACIÓN DE VARIABLE DEPENDIENTE ..... 29

TABLA 12. CATEGORIZACIÓN DE VARIABLES INDEPENDIENTES ..... 30

TABLA 13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES ..... 34

TABLA 14. VARIABLES EN LA ECUACIÓN: NIVEL DE TSH Y ETIOLOGÍA ..... 38

TABLA 15. VARIABLES EN LA ECUACIÓN: DISCAPACIDAD Y EDAD DE INICIO AL TRATAMIENTO MENOR O MAYOR A 15 DÍAS ..... 39

TABLA 16. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE VARIABLES DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y ESCALA DE WECHSLER..... 40

TABLA 17. VARIABLES EN LA ECUACIÓN: DISCAPACIDAD Y ASISTENCIA AL SEGUIMIENTO EN 1 AÑO ..... 44

TABLA 18. VARIABLES EN LA ECUACIÓN: DISCAPACIDAD Y NIVELES DE TSH AL NACIMIENTO ..... 48

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. ESCALA DE WECHSLER APLICADA ..... 36

GRÁFICA 2. RELACIÓN HOMBRE-MUJER EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO ..... 37

GRÁFICA 3. ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. .... 37

GRÁFICA 4. EDAD AL DIAGNÓSTICO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO ..... 39

GRÁFICA 5. EDAD AL INICIO DE TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO ..... 39

GRÁFICA 6. NIVELES DE TSH INICIALES ..... 41

GRÁFICA 7. NIVELES DE T4T INICIALES ..... 42

GRÁFICA 8. DOSIS INICIAL DE LEVOTIROXINA ..... 43

GRÁFICA 9. PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO QUE RECIBIERON REHABILITACIÓN ..... 43

GRÁFICA 10. DESEMPEÑO ESCOLAR DE LOS NIÑOS CON HC. .... 44

GRÁFICA 11. COEFICIENTE INTELECTUAL TOTAL DE LOS NIÑOS CON HIPOTIDISMO CONGÉNITO ..... 45

GRÁFICA 12. CATEGORIAS NOMINALES DEL COEFICIENTE INTELECTUAL EN NIÑOS CON HC..... 45

GRÁFICA 13. PORCENTAJE DE COEFICIENTE INTELECTUAL..... 46

GRÁFICO 14. COEFICIENTE INTELECTUAL VERBAL EN NIÑOS CON HC..... 46

GRÁFICO 15. COEFICIENTE INTELECTUAL EJECUTIVO EN NIÑOS CON HC..... 47

GRÁFICO 16. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO EN NIÑOS CON HC ..... 47

GRÁFICO 17. PORCENTAJE DE PACIENTES CON HC Y DISCAPACIDAD ..... 48

## ÍNDICE DE IMÁGENES

IMAGEN 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO ..... 19

## **ACRÓNIMOS**

**CI:** Coeficiente intelectual

**CHMH:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**HC:** Hipotiroidismo congénito

**T3:** triyodotironina

**T4:** tiroxina

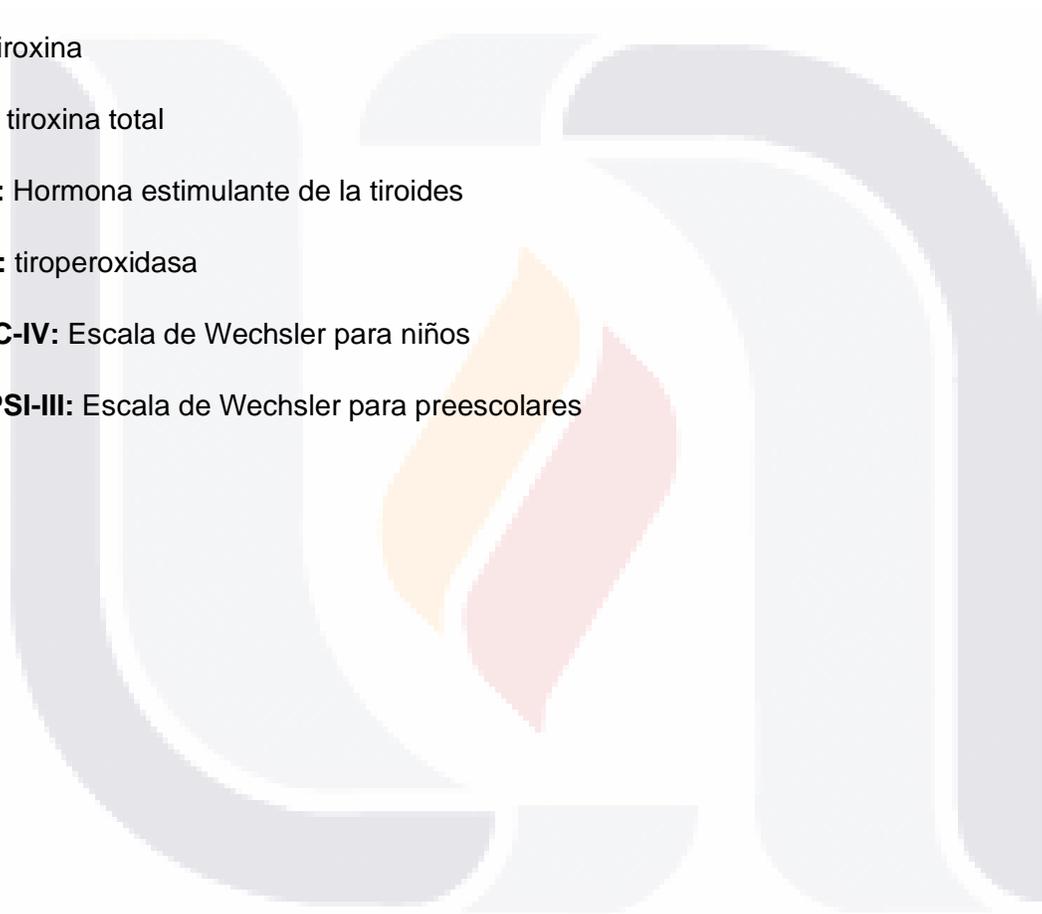
**T4T:** tiroxina total

**TSH:** Hormona estimulante de la tiroides

**TPO:** tiroperoxidasa

**WISC-IV:** Escala de Wechsler para niños

**WPPSI-III:** Escala de Wechsler para preescolares



## RESUMEN

### **“Asociación entre el desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y la edad de inicio de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo”**

**Introducción:** El hipotiroidismo congénito, causado por la deficiencia de hormona tiroidea, es la principal causa prevenible de déficit intelectual.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el desarrollo cognitivo, medido mediante la escala de Wechsler, y la edad de inicio del tratamiento en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito (HC) en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Metodología:** La investigación, de diseño observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal, incluyó a 38 pacientes (n=38) con HC en el rango de 2 años 6 meses a 15 años 11 meses.

**Resultados:** Se observó un predominio femenino del 71%, con agenesia tiroidea como la causa más común (50%). El tiempo promedio hasta el diagnóstico fue de 44.4 días (DS 78.59), con un 18% de la muestra mostrando discapacidad intelectual.

Los resultados revelaron una asociación significativa entre la edad al diagnóstico del HC y la discapacidad en la escala de Wechsler ( $p=0.01$ ), así como una relación significativa entre la gravedad del HC y los resultados en la escala de Wechsler ( $p=0.000$ ). El coeficiente intelectual (CI) promedio de la muestra fue de 83.6 puntos, clasificado como un CI normal bajo.

**Conclusiones:** La edad de inicio del tratamiento del HC está significativamente relacionada con los resultados en la prueba de Wechsler, así como con los niveles de TSH, T4T y la gravedad del HC al nacer. Aunque el CI se considera normal bajo, se sugiere la comparación con el CI de niños mexicanos sanos. No se reportaron casos de discapacidad intelectual después de la regionalización del tamiz neonatal, lo que sugiere la necesidad de ampliar la muestra para comparar la incidencia de discapacidad entre los grupos.

**Palabras clave:** hipotiroidismo congénito, inteligencia, escala de Wechsler, discapacidad intelectual.

## SUMMARY

### "Association between cognitive development measured by the Wechsler scale and the age of onset of treatment in patients with congenital hypothyroidism at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo"

**Introduction:** Congenital hypothyroidism, caused by thyroid hormone deficiency, is the leading preventable cause of intellectual deficit.

**Objective:** To determine the association between cognitive development, measured by the Wechsler scale, and the age of onset of treatment in pediatric patients with congenital hypothyroidism (CH) at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Methodology:** This is an observational, descriptive, prospective, and longitudinal study. It included 38 patients (n=38) with congenital hypothyroidism in the age range between 2 years 6 months and 15 years 11 months.

**Results:** A female predominance of 71% was observed, with thyroid agenesis as the most common cause (50%). The average time to diagnosis was 44.4 days (SD 78.59), with 18% of the sample showing intellectual disability. The results revealed a significant association between the age at CH diagnosis and disability on the Wechsler scale ( $p=0.01$ ), as well as a significant relationship between the severity of CH and Wechsler scale results ( $p=0.000$ ). The average intelligence quotient (IQ) of the sample was 83.6 points, classified as a low normal IQ.

**Conclusions:** The age of onset of CH treatment is significantly related to results on the Wechsler test, as well as TSH, T4T levels, and the severity of CH at birth. Although the IQ is considered low normal, comparison with the IQ of healthy Mexican children is suggested. No cases of intellectual disability were reported after the regionalization of neonatal screening, suggesting the need to expand the sample to compare disability incidence between groups.

**Keywords:** congenital hypothyroidism, intelligence, Wechsler scale, intellectual disability.

# TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

## CAPÍTULO I.

### MARCO TEÓRICO

#### **1.1 Introducción:**

El hipotiroidismo congénito (HC) es la entidad resultante del déficit o ausencia de hormonas tiroideas en el organismo, transitoria o permanente, presente desde el nacimiento. (1)

Esta condición produce retraso mental, el cual es prevenible si el déficit es detectado de manera temprana. Hoy en día existen métodos de tamizaje masivos con la finalidad de la detección oportuna del hipotiroidismo congénito (2,3).

En el hipotiroidismo congénito el déficit de hormona tiroidea es el resultado de la ausencia o escaso desarrollo de la glándula tiroides durante el periodo embrionario y fetal, llevando como consecuencia la afectación a un gran número procesos metabólicos en el organismo, las cuales serán evidentes desde los primeros meses de vida del individuo afectado, causando en la gran mayoría de los casos daños irreversibles (4).

La importancia del reconocimiento del HC radica en el hecho que el hipotiroidismo congénito es la principal causa endocrina de retraso mental prevenible si es detectado en etapas tempranas (5).

#### **1.2 Antecedentes:**

Las primeras descripciones del hipotiroidismo congénito fueron dadas bajo el término de “cretinismo” a los niños de los Alpes Suizos en 1750, quienes eran habitantes de una región deficiente en yodo y presentaban los signos y síntomas como retraso en el desarrollo cognitivo, talla baja y características faciales típicas. Sin embargo, no fue sino hasta 1850 cuando Curling realizó una autopsia a un niño con signos de hipotiroidismo, encontrando como hallazgo la ausencia de glándula tiroides, es a partir de este momento que inicia el estudio de la relación que guarda la ausencia de la glándula y de su hormona con el desarrollo mental, encontrando en la década de 1970 por Raiti y News una mejoría en el pronóstico para estos pacientes con el inicio de tratamiento sustitutivo en los primeros tres meses de vida. Desde entonces, se han realizado esfuerzos para la detección oportuna de esta entidad, siendo implementado en 1974 el uso de gotas de sangre en papel filtro para la detección por medio de radioinmunoensayo (6,7).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En México, el hipotiroidismo congénito es detectado por medio de la determinación de hormona estimulante de la tiroides (TSH) obtenida en papel filtro y proveniente de sangre de talón, la cual es procesada mediante método ELISA. La detección por tamiz neonatal comienza en el Instituto Nacional de Perinatología en 1986, convirtiéndose en un programa nacional en la década de 1990, según lo establece la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993 (8).

Dado que el hipotiroidismo congénito es una patología asociada a discapacidad intelectual prevenible, la detección e inicio de tratamiento es de suma importancia para limitar daños en materia de salud, permitiendo limitar la discapacidad en un país y los costos derivados de esta condición, motivo por el cual, la literatura internacional sugiere realizar pruebas que valoren el neurodesarrollo y coeficiente intelectual en pacientes que viven con hipotiroidismo congénito, con la finalidad de proveer rehabilitación y tratamiento de manera oportuna y limitar el daño dentro de lo posible, sin embargo, en México estas pruebas no se realizan de manera rutinaria, de manera que se desconoce si los pacientes con hipotiroidismo congénito cursan con algún tipo de discapacidad intelectual (9).

Como antecedente de estudios realizados en México, se cuenta con el estudio “Coeficiente intelectual y etiología del hipotiroidismo congénito” un estudio realizado en 2011 por Romero y cols. a población con Hipotiroidismo Congénito en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Nuevo León. En dicho estudio se realizó la prueba de Wechsler a 69 pacientes con la finalidad de evaluar su coeficiente intelectual y determinar su relación con la etiología del hipotiroidismo congénito. Como resultado, se obtuvo un coeficiente intelectual total global de 99.4 en el total de la muestra del estudio, que se traduce como un coeficiente intelectual normal, no encontrándose relación significativa con etiología ni grado de hipotiroidismo (leve, moderado o grave) al nacimiento, dado que en estos resultados influyó la edad media al diagnóstico de 12.3 días al inicio del tratamiento y la dosis de levotiroxina inicial de 10 a 15 microgramos/kg/día (4).

Se cuenta, además, con el estudio “Hipotiroidismo congénito primario y neurodesarrollo: un enfoque terapéutico integral” publicado en 2018 por Díaz-Pérez y cols. en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, en el cual, se realizó la prueba de Wechsler a 32 niños durante los años 2003 a 2004, con la finalidad de contrastar el resultado de la prueba con los factores de riesgo descritos en la literatura mundial. En dicho estudio se encontró la presencia de un coeficiente intelectual normal en dos terceras partes de los pacientes sometidos a la prueba de Wechsler, contra un tercio de los pacientes con esta

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

misma condición que presentaron un coeficiente intelectual normal brillante. Pese a que la mayoría de los pacientes presentaron un coeficiente intelectual total normal en la prueba, los ítems evaluados donde se encontró mayor afección fueron la memoria cognitiva y conceptualización. Dentro de los factores que principalmente se vieron relacionados con un resultado desfavorable en los ítems de la prueba se reportaron el inicio de tratamiento a edad tardía con una mediana de edad al diagnóstico de 20 días, la agenesia tiroidea y dosis hormonales altas al diagnóstico (10).

En el estado de Aguascalientes, se realizó el protocolo de tesis “Asociación entre afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y etiología del hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo” en el año 2022, por Rojas-Góngora. En el protocolo se incluyó a 24 pacientes con la finalidad de evaluar la asociación de la etiología del hipotiroidismo congénito con el resultado de la prueba de Wechsler. Dentro de los resultados no se pudo encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la etiología del hipotiroidismo congénito como factor que influyera en la prueba de Wechsler, sin embargo, se reportaron como factores de riesgo importantes para discapacidad intelectual la edad (reportada de 59.88 días) y los niveles de TSH al diagnóstico (11).

Si bien, en México existe un reporte limitado de casos de discapacidad intelectual asociado a hipotiroidismo congénito, en los casos en los que se presenta dicha asociación, se reporta de manera constante el inicio de tardío de tratamiento, no especificándose el motivo por el cual se inicia el tratamiento de manera inoportuna.

Previo al año 2018 las pruebas de tamiz neonatal eran recabadas y procesadas de manera autónoma por cada estado de la República Mexicana, sin embargo, posterior a este año las pruebas se regionalizaron en cuatro estados, siendo en el año 2023 los estados de Ciudad de México, Coahuila, Hidalgo y Chiapas los encargados de procesar las muestras de todo el país (12).

Tomando en cuenta que el retraso en el inicio del tratamiento es uno de los factores principalmente relacionados con un resultado desfavorable en la prueba de Wechsler realizada en los estudios previos, la regionalización del tamiz neonatal podría suponer un motivo para el retraso en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito hoy en día, pues la distancia que existe entre el lugar de toma de prueba y el sitio donde se procesa el tamiz, puede ser considerable de un estado de la República a otro, retrasando el diagnóstico e inicio del tratamiento, y por ende, un aumento en los casos de discapacidad intelectual,

siendo éste un potencial problema de salud pública, del cual no se cuenta con reporte en la actualidad, diferenciado así, a este estudio de los previamente reportados en la literatura, y por lo cual, para demostrar dicha asociación, se requeriría valorar a niños nacidos antes y después de la regionalización, con la finalidad de estimar la edad en la cual se realizó el diagnóstico por medio de tamizaje en ambos grupos y establecer su asociación con el reporte de la prueba de Wechsler.

### **1.3 Epidemiología:**

De manera global, la prevalencia de hipotiroidismo congénito es de dos a tres casos por cada 10,000 habitantes, es decir 1: 2,000 a 1: 3,000 casos, sin embargo, existen variaciones dependiendo del área geográfica, existiendo poblaciones con una prevalencia de HC que va desde 1:800 hasta 1: 10,000 casos por año. Estas diferencias en la frecuencia de hipotiroidismo de un lugar a otro no se conocen con precisión, sin embargo, se han reportado un mayor número de casos en sitios con déficit de yodo, en comparación con características étnicas propias de la población (13).

En el caso de México, se encuentra una prevalencia de 1: 1,950-2,400 casos por año, y, al igual que lo reportado en la literatura mundial, la distribución de los casos variará dependiendo del área geográfica. El estado de Aguascalientes presenta una prevalencia de hipotiroidismo congénito detectado por tamiz neonatal de 1:1,206 casos anuales (1,4).

El hipotiroidismo congénito predomina en mujeres, guardando una relación 2:1 respecto a varones y se presenta con mayor frecuencia en poblaciones de hispanos, nativos americanos y asiáticos (3).

La forma más común de hipotiroidismo congénito en México se presenta como disgenesia tiroidea secundaria a ectopia tiroidea en 57% de los casos, en segundo lugar, la agenesia tiroidea en 36% y dishormogénesis en un 7% (8).

### **1.4 Embriología:**

La glándula tiroides inicia su desarrollo en el periodo embrionario como una invaginación mesodérmica epitelial en el suelo de la faringe, a nivel del primer y segundo arcos faríngeos,

entre el tubérculo impar y la cópula. Este primordio desciende a través de la faringe anterior en forma de divertículo bilobulado y alcanza su situación final anterior al hueso hioides y los cartílagos laríngeos al término de la séptima semana de gestación, guiado por el ducto tirogloso (14).

Al final del segundo mes el ducto tirogloso oblitera dando lugar al agujero ciego en la base de la lengua. Durante la obliteración de este ducto puede haber tejido tiroideo ectópico en cualquier sitio de su trayecto hasta la base de la lengua (15).

A partir del tercer mes de gestación la tiroides inicia su funcionamiento con producción de coloide a través de las células foliculares, el cual representa las reservas de hormona de la glándula (14).

Hacia las once a doce semanas de gestación la tiroides fetal es capaz de captar yodo, iniciando su propia secreción de hormona tiroidea a partir de la semana 18 a 20, aunque, en escasa cantidad, motivo por el cual continua la provisión de hormona tiroidea materna para cubrir las demandas del feto en desarrollo, hasta la semana 35 cuando se encuentre el pico máximo de producción de hormona tiroidea fetal, siendo éste el motivo por el cual se encuentran escasos signos y síntomas al nacimiento, debido a un factor protector materno (7,15).

Otro factor que favorece la escasez de signos y síntomas en el periodo neonatal es el aumento de TSH en los 30 minutos posteriores al nacimiento, así como el incremento de T4 y T3 en este mismo periodo, cuyos niveles disminuirán de manera gradual durante las siguientes 72 horas para la TSH y en las siguientes 2 semanas para la T4 y T3, siendo este hecho fisiológico el fundamento para la determinación de TSH en tamiz neonatal a partir del tercer día de vida (16).

Durante todo su desarrollo, la tiroides obedece a vías genéticas de transcripción, como lo son los factores de transcripción tiroideos 1 y 2 (TTF1 y TTF2) y la homosecuencia emparejada-8 (PAX-8), la cual guarda relación con la proliferación, migración, diferenciación de las células foliculares y producción de tiroxina (8).

### **1.5 Fisiología de la hormona tiroidea:**

La hormona efectora en un gran número de procesos metabólicos y la implicada por su déficit en el hipotiroidismo congénito es la hormona tiroidea, también conocida como tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) (15).

Para su síntesis en las células foliculares de la tiroides, es necesario la formación de su precursor tiroglobulina, la concentración del yodo por medio de la captación de yoduros en la circulación, y la expresión del receptor que se une a la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la cual promueve el crecimiento y funciones de los tirocitos y regula la síntesis de la hormona tiroidea (5).

Se determina de tal forma que para la síntesis de la hormona tiroidea son necesarios seis pasos primordiales:

- 1) *Atrapamiento activo del yodo en la sangre:* el cual es transportado a través de la membrana basal de tirocito por la bomba de sodio-yoduro. Esta acción es mediada por la TSH y permite mantener una concentración de yodo intratiroidea 30 a 40 veces mayor que la contenida en el plasma.

La pendrina también favorece el atrapamiento del yodo, siendo ésta una proteína transportadora de yoduro hacia la interfaz membrana-coloide.

- 2) *Oxidación y organificación en tiroglobulina:* una vez que el yoduro se encuentra dentro del tirocito en la interfaz apical-coloide, es oxidado por peróxido de hidrógeno, esta reacción es catalizada por la peroxidasa tiroidea (TPO) y se une a residuos de tirosilo en la tiroglobulina, siendo este proceso estimulado por la TSH.
- 3) *Acoplamiento de las yodotirosinas para formación de yodotironinas:* la TPO se encarga de acoplar por medio de la oxidación a dos residuos de yodotirosilo de la tiroglobulina formando diyodotirosinas que, a su vez, se acoplarán a otras diyodotirosinas y yodotirosinas para formar T4 y T3.
- 4) *Pinocitosis y proteólisis de la tiroglobulina con liberación de yodotironinas y yodotirosinas a la circulación:* en la membrana apical de tirocito el coloide es pinocitado en una vesícula y absorbido hacia la célula, donde lisosomas liberan su contenido de T3, T4 y T2, de las cuales solo T3 y T4 pasarán a la circulación.

- 5) *Desyodación de yodotirosinas y almacenamiento de yoduro para su reutilización:* una vez que liberaron T3 y T4, el resto de yodotirosinas serán desyodadas y el yodo resultante quedará guardado dentro de la glándula tiroidea para nueva formación de hormona tiroidea. Este exceso de yodo generará una inhibición del estímulo de TSH por medio de retroalimentación negativa.
- 6) *5' –desyodación intratiroidea de T4 a T3:* la 5'-desyodasa es la encargada de la conversión de T4 a T3 en tejidos periféricos. Cuando hay deficiencia de yoduro, esta actuará a nivel intratiroideo aumentando la cantidad de T3 e incrementando la eficiencia metabólica de la síntesis de hormona.

El anterior proceso de síntesis y liberación de la hormona tiroidea es regulado por el eje hipotálamo-hipofisario. Dentro de este eje, juega un papel importante la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la cual tiene su síntesis en la hipófisis y es la encargada de la estimulación de todas las etapas de la biosíntesis tiroidea. A su vez, la TSH es regulada por la tirotropina (TRH) hormona liberada por el hipotálamo. Junto a estas etapas de estimulación existe un sistema de retroalimentación negativa dada por las hormonas tiroideas, así como por el aumento de yodo (efecto Wolff-Chaikoff) (7,15).

Las hormonas tiroideas tienen un papel importante en un amplio número de funciones desde el periodo gestacional, promoviendo el desarrollo de aparatos y sistemas, principalmente del sistema nervioso central (7).

Además de la hormona tiroidea, el crecimiento longitudinal de feto es favorecido por el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II y I (IGF II e IGF I), los cuales permiten al feto alcanzar una talla normal al nacimiento (5).

## **1.6 Etiología y clasificación:**

### **1.6.1 Hipotiroidismo congénito transitorio:**

El hipotiroidismo congénito transitorio presenta una prevalencia de 1:11,000-12,000 casos. En esta condición existe una deficiencia transitoria de hormona tiroidea al nacimiento, sin embargo, se recuperará el estado eutiroideo en los primeros meses a años de vida (14).

Están descritos factores maternos, tales como uso de fármacos antitiroideos durante el embarazo, el paso de anticuerpos antitiroideos a través de la placenta y la deficiencia o exceso de aporte de yodo durante la gestación.

También existen factores neonatales, principalmente asociados a la prematuridad y estado crítico, así como en pacientes que reciben tratamiento con dopamina, esteroides, aminofilina o cafeína. Se incluyen en este rubro otras causas, como el déficit o exceso de ingesta de yodo, mutaciones heterocigotas en genes que codifican para DUOX y DUOXA2 y la presencia de hemangiomas congénitos que presentan niveles elevados de desyodasa tipo 3 (13).

### *1.6.2 Hipotiroidismo congénito permanente*

Lo podemos clasificar en causas primarias, secundarias e hipotiroidismo congénito periférico (5).

#### Hipotiroidismo congénito primario

Las causas primarias atienden a defectos en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesia) o deficiencias en la producción de hormona tiroidea (dishormogénesis).

#### Disgenesia tiroidea

La disgenesia tiroidea, puede presentarse como ectopia de la glándula tiroidea, ausencia de la glándula (atirois) o por escaso desarrollo (hipoplasia).

En la ectopia de tiroidea se encuentra un remanente de la glándula en cualquier parte del ducto tirogloso, siendo la disgenesia el tipo más frecuente, la cual se presenta en dos terceras partes de los pacientes con HC.

La atirois e hipoplasia en conjunto constituyen un tercio de los casos de HC.

La disgenesia tiroidea suele presentarse de manera esporádica, presentando un patrón familiar en un 2% de los casos.

Se han encontrado mutaciones de los genes PAX-8, TTF-2, TTF-1 y NKX2.5 expresados durante el desarrollo embrionario de la tiroides, encontrado asociación con otras alteraciones y síndromes. (5)

<b>Tabla 1. Mutaciones en factores de transcripción genéticos asociados a hipotiroidismo congénito</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen TTF-1: se relaciona con HC, distrés respiratorio, ataxia y corea benigna.</li> <li>• Gen TTF-2: se relaciona con disgenesia tiroidea, atresia de coanas, paladar hendido, cabello puntiagudo, síndrome de Bamforth-Lazarus.</li> <li>• Gen NKX2.5: disgenesia tiroidea, malformaciones cardíacas.</li> <li>• PAX-8: Puede estar relacionado a disgenesia tiroidea de manera aislada o relacionarse a alteraciones del desarrollo genitourinario.</li> </ul>

*TTF1: factor de transcripción tiroideo 1; TT2: factor de transcripción tiroideo 2; NKX2.5: proteína homeótica NKX2.5; PAX-8: factor de transcripción PAX-8 (5)*

#### Dishormogénesis tiroidea

Se relaciona con defectos en la síntesis y secreción de la hormona tiroidea, se presenta en un 10 a 15% de los casos de HC y suele tener una herencia autosómica recesiva.

En la dishormogénesis tiroidea se encuentran alteraciones en cualquiera de las rutas implicadas en la generación de la hormona tiroidea, aunque con predominancia en la actividad de TPO evitando la oxidación del yoduro y acoplamiento de yodotirosinas.

También se relaciona defectos en la proteína transportadora de yoduro transmembranal o pendrina, describiéndose el síndrome de Pendred en pacientes con hipotiroidismo, bocio e hipoacusia.

Otros defectos en la dishormogénesis se han relacionado con alteraciones en la enzima DUOX2, el factor de maduración DUOXA2, defectos en el transportador de sodio yoduro y defectos en la acción de la tiroglobulina (17).

#### Hipotiroidismo secundario o central

Se relaciona con deficiencia o ausencia de TSH al nacimiento por alteraciones en el receptor  $\beta$  de la TSH y resistencia a la TRH.

Se han encontrado mutaciones en el brazo largo del cromosoma 15 y mutaciones en los genes HESX1, LHX3, LHX4, PIT1 and PROP1, implicados en el desarrollo de la glándula pituitaria y asociado con hipopituitarismo familiar.

Este tipo de HC puede ocurrir de manera aislada, sin embargo, se relaciona en la mayoría de los casos, con otras deficiencias hormonales como parte del hipopituitarismo, cursando con deficiencia de hormona de crecimiento, adrenocorticotropina y hormona antidiurética (17).

Hipotiroidismo periférico:

Ocurre por resistencia de los transportadores de membrana celular a la acción de la hormona tiroidea, en un 90% de los casos se debe a mutaciones en el receptor  $\beta$  de hormona tiroidea, mutaciones en el transportador monocarboxilasa-8 (MCT-8) o defectos ligados al cromosoma X, como en el caso del síndrome de Allan-Herndon-Dudley (17).

## **1.7 Diagnóstico**

### **1.7.1 Diagnóstico clínico**

El diagnóstico clínico del HC es complejo dada la escasez o ausencia de signos y síntomas al nacimiento, debido al factor protector de las hormonas maternas durante la gestación, así como por el aumento fisiológico de TSH y T3 al nacimiento, por lo que la presencia de sintomatología a los 2 a 3 meses de vida suele llevar consigo alteraciones deletéreas en el desarrollo neurológico (18,19).

Se han descrito factores de riesgo relacionados con el HC como la edad gestacional mayor a 41 semanas y peso sobre el percentil 90 (5).

Vela-Amieba y cols (2004) hicieron una descripción de las principales características encontradas en neonatos mexicanos con hipotiroidismo congénito, encontrando como principales signos y síntomas fascies tosca, fontanela amplia, ictericia, edema, macroglosia, llanto ronco, somnolencia, hipotonía, piel seca, hipotermia, hipoactividad, estreñimiento, hernia umbilical y lentitud en la ingesta de alimentos (8,9,16).

### 1.7.2 Tamizaje

Debido a que el HC es una causa susceptible de prevención y sus manifestaciones clínicas al nacimiento son escasas, hoy en día se utilizan estrategias de tamizaje para detección oportuna (4,9).

La finalidad del tamizaje de HC se basa en la detección de todas las formas de HC primario, incluyendo casos leves, moderados y graves, siendo la medición de TSH la más sensible para esta detección, no obstante, se recomienda también la detección de tiroxina total (T4T) para detección de casos de hipotiroidismo congénito de origen central (20).

En México, el tamizaje de hipotiroidismo se instituyó desde 1990 como parte del programa de tamiz metabólico neonatal, una prueba realizada a todos los recién nacidos en los primeros 3 a 5 días de vida, con la finalidad de detectar padecimientos metabólicos o congénitos graves e irreversibles que se benefician de un tratamiento oportuno y eficaz (7,13).

**Tabla 2. Patologías identificables por tamiz metabólico neonatal (7)**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotiroidismo Congénito</li><li>• Hiperplasia Suprarrenal Congénita</li><li>• Galactosemia</li><li>• Fenilcetonuria</li><li>• Fibrosis Quística</li><li>• Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa</li></ul> |
|--|

La detección de hipotiroidismo congénito por tamiz en México se realiza a través de la cuantificación de niveles de TSH, en gotas de sangre colectadas en papel filtro o prueba de Guthrie, siendo positivo cuando se detectan niveles superiores a 10  $\mu$ UI/L por medio de fluoroinmunoanálisis o ELISA. Cabe mencionar que esta prueba no establece el diagnóstico definitivo, necesitándose en todos los casos de prueba positiva, una prueba de confirmación (7,13).

Algunos factores externos que pueden incidir en el resultado del tamiz neonatal dependen del tipo de papel filtro utilizado, la estabilidad de los calibradores, el tamaño de las manchas de sangre, las condiciones de almacenamiento y secado de la muestra, o inclusive, el uso de fármacos como el ácido valproico, pudiendo llevar a falsos positivos, por lo cual se

recomienda la capacitación de personal para la obtención de la muestra, una correlación entre historia clínica y farmacológica y una adecuada conservación y limitación de tiempo previo a su análisis.

Dentro de los factores neonatales que pueden llevar a fagos negativos se encuentran la prematuridad, el bajo peso al nacer y los neonatos en estado crítico, en estos casos se recomienda realizar una segunda prueba a los 10 a 14 días de vida (9,13).

Una población susceptible de presentar HC son los pacientes con síndrome de Down, en quienes se recomienda una nueva determinación al final del periodo neonatal (21).

En caso de gemelos idénticos, si se detectan niveles elevados en uno de los integrantes del binomio, se recomienda una nueva determinación en el otro gemelo (9,13).

### 1.7.3 Diagnóstico confirmatorio de hipotiroidismo congénito

Al detectarse una prueba positiva mediante tamiz, se debe realizar el diagnóstico confirmatorio, mediante la determinación de TSH y T4 total y/o libre en sangre venosa, en algunos lugares, se incluye la determinación de T3.

En el HC primario suele presentarse con niveles de TSH superiores a 40mUI/L y con T4 baja, siendo urgente el inicio de tratamiento con levotiroxina 10-15mcg/kg/día. En algunos casos que presentan niveles séricos de TSH >10mUI/Ly hay presencia de síntomas de hipotiroidismo (7,9,13).

**Tabla 3. Hallazgos en perfil tiroideo según etiologías de HC**

	T4 libre (pmol/L)	T4 total (mmol/L)	TSH (mU/L)
Primario	↓	↓	↑
Central	↓	↓	Normal

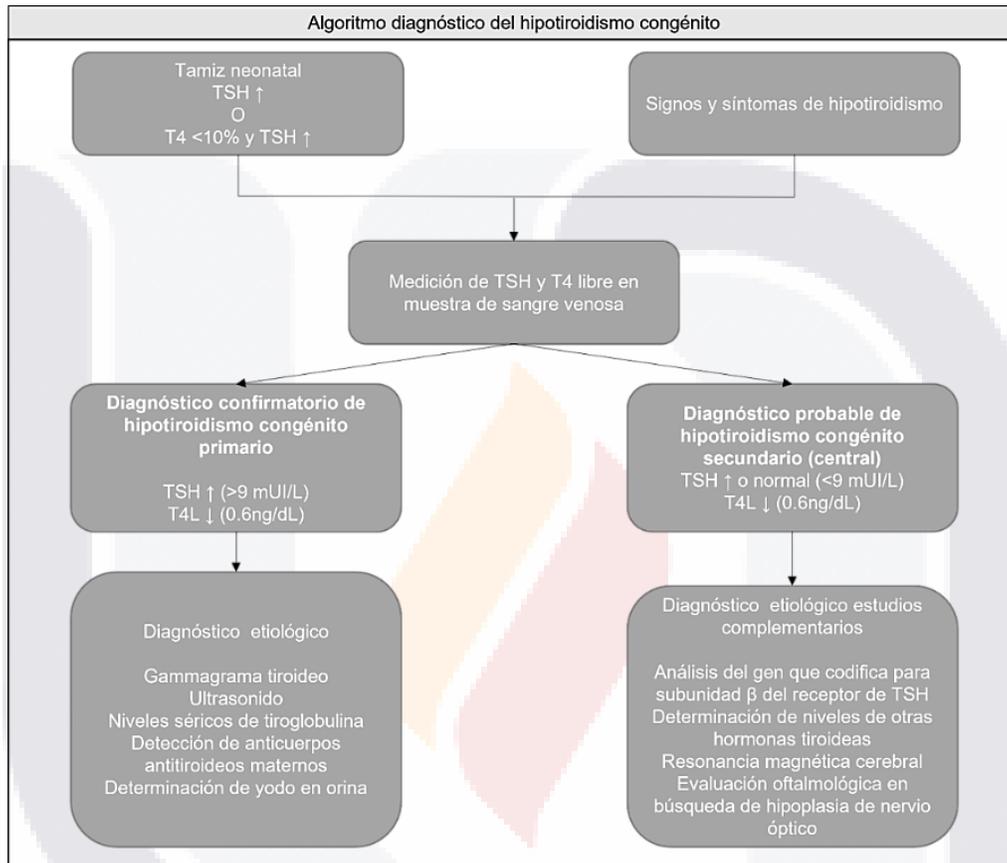
En todos los casos, los niveles séricos del perfil tiroideo deberán compararse con los rangos de referencia normales para la edad.

**Tabla 4. Rangos de referencia de función tiroidea normal según edad**

Edad	T4 libre (pmol/L)	T4 total (mmol/L)	TSH (mU/L)
1-4 días	25-64	129-283	<39
2-4 semanas	10-26	90-206	<10

En todos los neonatos que presenten niveles elevados de TSH por arriba de lo esperado para la edad, se deberá buscar consejo genético, sobre todo en aquellos que cursen con dismorfias, a descartar síndromes relacionados con hipotiroidismo, así como alteraciones cardíacas (7,9).

Imagen 1. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo congénito



Rastogi, M. V., & LaFranchi, S. H. Congenital hypothyroidism. En: Orphanet Journal of Rare Diseases (2010)

En pacientes con diagnóstico de HC se recomienda realizar el diagnóstico etiológico, pues es de utilidad para establecer un pronóstico. Éste se realiza por medio de estudios de imagen y/o laboratorio, sin embargo, de no encontrarse fácil acceso a estos estudios, no se debe retrasar el inicio de tratamiento con levotiroxina (13,18).

Los estudios de imagen que se suelen utilizar son el ultrasonido y la gammagrafía que permite una evaluación funcional de la tiroides mediante medicina nuclear, con uso de radiofármacos como Tecnecio 99 (Tc99) o Yodo 123 (I123).

En casos de ectopia tiroidea, es de utilidad la gammagrafía, pues muestra el sitio de captación ectópica del radiofármaco. Se prefiere el uso de Tc99 por su depuración más rápida y menor exposición a radiación en comparación con el uso de I123, el cual, se prefiere cuando se sospecha de dishormogénesis, que muestra una captación mayor de yodo por la tiroides a las 12 horas respecto a la captación a las 4 horas. Con cualquiera de los radiofármacos, la ausencia de captación es sugestivo de atirois.

Al realizar el diagnóstico etiológico, se debe tomar en cuenta que, una vez transcurridos 5 días del inicio del tratamiento con levotiroxina disminuirán los niveles de TSH y con ello, la captación del radiofármaco.

Cuando hay ausencia de captación en el gammagrama, pero la glándula es visible en el ultrasonido, es posible que se trate de un defecto en el transporte de yodo, anticuerpos bloqueadores de receptor de TSH o TSH baja por tratamiento con levotiroxina.

El uso combinado de ambos estudios, tanto ultrasonido como gammagrama mejora la capacidad de realizar un correcto diagnóstico etiológico, considerándose técnicas complementarias (5,13).

En casos de dishormogénesis, así como de hipotiroidismos sindrómicos, es recomendable complementar con diagnóstico molecular o pruebas genéticas.

Otros estudios de utilidad que están descritos en el diagnóstico de hipotiroidismo son la medición de tiroglobulina, de anticuerpos antitiroideos, la yoduria y la edad ósea.

<b>Tabla 5. Estudios complementarios en el diagnóstico etiológico de hipotiroidismo congénito</b>		
Tiroglobulina sérica	↑	Dishormogénesis
	↓ / -	Atirois Trastorno en la síntesis de tiroglobulina
Yodo en orina	↑	Hipotiroidismo por exceso de yodo
	↓	Hipotiroidismo por déficit de yodo
Edad ósea	Ausencia de osificación de epífisis distal del fémur al	Hipotiroidismo de inicio intrauterino.

	nacimiento o diámetro <3mm en recién nacido de término	
--	---	--

En el caso de hipotiroidismo central, sobre todo cuando hay defectos en la línea media, se deberán buscar deficiencias en otras hormonas hipofisarias (7).

### 1.8 Hipotiroidismo congénito y retraso neurocognitivo

Las hormonas tiroideas tienen una importancia significativa en el desarrollo del sistema nervioso desde el periodo fetal y en los primeros años de vida del individuo (22,23).

Antes de la semana 16 el requerimiento de hormona tiroidea es abastecido en mayor medida por la hormona tiroidea materna, hasta el aumento en la producción fetal (2).

La tiroxina durante el periodo embrionario y fetal es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica donde será convertida a T3 en el astrocito y posteriormente pasará al intersticio cerebral por medio del transportador MCT8 hacia las distintas células del sistema nervioso (22,23,24).

Tabla 6. Participación de las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso	
Expresión de proteínas	Regulan la expresión de la reelina, esencial en la distribución de las hormonas corticales.
Migración de celular	Función en la migración de células granulares del cerebelo de la capa celular externa a interna.
Sinaptogénesis	Arborización de células de Purkinje cerebelares y de células piramidales de la corteza cerebral.
Mielinización	Acción directa sobre diferenciación de oligodendrocitos y expresión de genes de mielina.

Aunque hoy en día se han implementado programas de detección de HC por medio de tamiz neonatal, el inicio del tratamiento es crucial para la prevención del retraso neurocognitivo (20,25).

Pese al inicio del tratamiento, en estudios de seguimiento se ha detectado un desarrollo cognitivo menor en comparación con niños eutiroideos, persistiendo un rezago en grado variable durante toda la vida (4,26,27,28).

Los pacientes con mayor riesgo de rezago presentan factores prevenibles y no prevenibles, dentro de los no prevenibles, se encuentran aquellos con agenesia tiroidea, edad ósea retardada al nacimiento y los que presentan niveles de tiroxina por debajo de  $<2\text{mcg/L}$  al momento del diagnóstico. Los factores que son potencialmente prevenibles son el retardo en el diagnóstico e inicio de tratamiento, dosis inicial de levotiroxina menor a  $8\text{mcg/kg/día}$  y el mal apego a tratamiento. En cualquiera de los casos, el pronóstico es más favorable en quienes inician tratamiento adecuado antes de las 2 primeras semanas de vida (2,13,20,23).

Según Romero y cols (2011), las alteraciones neurocognitivas más frecuentes en pacientes con HC en general incluyen alteraciones del procesamiento visoespacial, en la memoria selectiva y alteraciones sensoriomotrices, y en pacientes tratados tardíamente se encontrará un mayor riesgo de tener un coeficiente intelectual normal-lento, o algunos signos de alteración en pruebas neuropsicológicas las que incluyen alteración en habilidades aritméticas, lenguaje y coordinación motora (4,20,25).

### **1.9 Escala de Wechsler**

El desarrollo psicomotor y el desarrollo escolar deben ser evaluados de manera periódica en todos los niños con hipotiroidismo congénito. En caso de detectarse alteraciones en el lenguaje, problemas de atención, memoria o conducta se requerirá de evaluación complementaria (2).

La escala de Wechsler es uno de los métodos que evalúa de manera cuantitativa la inteligencia, siendo ésta la más utilizada para la población pediátrica a nivel mundial (4,24).

La escala de Wechsler para Niños (WISC) surge en 1949 como una escala capaz de medir la inteligencia por medio de doce pruebas adaptadas a población pediátrica a partir de su predecesora de 1939, la escala de Wechsler-Bellevue para adultos.

Hoy en día existen las versiones para adultos, escolares y preescolares, cada una adaptada para los diferentes rangos de edad. (23)

- La Escala de Wechsler para adultos (WAIS) se puede administrar en pacientes de 16 a 89 años.

- La Escala de Wechsler para niños (WISC) se puede administrar en niños de 7 años, 4 meses a 15 años, 11 meses.
- La escala de Wechsler (WPPSI-III) para preescolares: se divide en dos etapas, la primera evalúa niños de 2 años 6 meses a 3 años 11 meses, y la segunda a niños de 4 años a 7 años, 3 meses.

Cada una de las escalas evalúa la función verbal y ejecutiva, y cuantifican la capacidad del individuo para interpretar símbolos, abstracciones y conceptos, así como su habilidad para manejar situaciones y objetos concretos según su grupo de edad (24,26).

**Tabla 7. Ítems evaluados por la Escala de Wechsler para niños (WISC-IV)**

Ítem	Tareas principales	Tareas opcionales
Comprensión verbal	Semejanzas Vocabulario Comprensión	Información Adivinanzas
Razonamiento perceptivo	Cubos Conceptos Matrices	Figuras incompletas
Memoria de trabajo	Dígitos Letras y números	Aritmética
Velocidad de razonamiento	Claves Búsqueda de símbolos	Animales

**Tabla 8. Ítems evaluados por la Escala de Wechsler para preescolares 1ª etapa (WPPSI-III)**

Ítem	Tareas principales
Área verbal	Dibujos Información Nombres
Área manipulativa	Cubos Rompecabezas
Lenguaje general	Dibujos Nombres

**Tabla 9. Ítems evaluados por la Escala de Wechsler para preescolares 2ª etapa (WPPSI-III)**

Ítem	Tareas principales	Opcionales
Área verbal	Información Vocabulario Adivinanzas	Comprensión Semejanzas
Área manipulativa	Cubos Matrices Conceptos	Figuras incompletas Rompecabezas
Velocidad de procesamiento	Búsqueda de símbolos Claves	
Lenguaje general	Dibujos Nombres	

Al final de la prueba se otorga una puntuación de cociente intelectual (CI) para la función verbal, ejecutiva y total, basada en una puntuación Z en la cual, el promedio tiene un valor de 100 y la desviación típica un valor 15, que indica la medida y la dirección en que un sujeto se desvía de la media de su grupo comparativo (4).

**Tabla 10. Categorías nominales del coeficiente intelectual**

Rango	Categoría
≥130	Muy superior
120-129	Superior
110-119	Normal alto
90-109	Normal medio
80-89	Normal bajo
70-79	Limítrofe
50-69	Discapacidad intelectual leve
35-49	Discapacidad intelectual moderada
20-34	Discapacidad intelectual grave
<20	Discapacidad intelectual profunda

## CAPÍTULO II

### 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo congénito es la principal causa endócrina de retraso mental prevenible, siendo difícil su diagnóstico clínico al nacimiento. La implementación del tamiz neonatal ha favorecido la detección temprana de esta entidad (20).

Pese a las estrategias de detección, en México aún nos encontramos con un retraso en el reporte del tamiz neonatal, llevando como consecuencia a un diagnóstico confirmatorio tardío e inicio de tratamiento posterior a las 2 semanas de vida extrauterina, tiempo a partir del cual es posible encontrar afección en el desarrollo neurocognitivo (16).

Además del inicio tardío del tratamiento, se han descrito otros factores de riesgo neurocognitivo en niños con hipotiroidismo congénito, los cuales guardan relación con déficit intelectual, como son la agenesia tiroidea, la edad ósea retardada al nacimiento, niveles de T4 <2mcg/L al nacimiento, inicio de tratamiento con dosis subóptimas y mal apego a tratamiento (13).

Respecto al desarrollo cognitivo en el HC, existen estudios que reportan un coeficiente intelectual normal en pacientes que reciben un tratamiento oportuno, sin embargo, también existe evidencia que reporta la persistencia de rezago durante toda la vida, en comparación con niños eutiroideos (28).

Debido a que el retraso neurocognitivo se asocia a discapacidad, las guías internacionales de hipotiroidismo recomiendan realizar la valoración del coeficiente intelectual y neurodesarrollo a todos los pacientes con hipotiroidismo congénito.

La escala de Wechsler es uno de los métodos que evalúa de manera cuantitativa la inteligencia, siendo ésta la más utilizada para la población pediátrica a nivel mundial, la cual cuenta con pruebas específicas según el grupo de edad, dividiéndose en la prueba de Wechsler para niños (WISC) y preescolares (WPPSI) (18,24).

## 2.2 JUSTIFICACIÓN

En México y Aguascalientes, aún hay retraso en la detección de los casos de Hipotiroidismo Congénito, pese a contar un sistema de detección a nivel nacional por medio del tamiz neonatal (20).

El diagnóstico se realiza de manera tardía en muchos de los casos, debido a la regionalización del procesamiento de las muestras de tamiz, postergando el diagnóstico confirmatorio y tratamiento de los pacientes, y llevando como consecuencia a déficit intelectual en grado variable, el cual se relaciona con discapacidad e implica un problema de salud pública (20).

Existen escasos reportes del grado de afección en estos pacientes, así como de los factores que inciden en dicho resultado.

En 2022 se realizó la primera descripción de asociación de la etiología del hipotiroidismo congénito con déficit cognitivo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH). En el estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre la etiología del HC y la discapacidad intelectual debido al tamaño de la muestra, sin embargo, no se excluye la asociación de hipotiroidismo congénito como causa de déficit intelectual (11).

Por lo cual, el estudio previo, sirve como antecedente para continuar el abordaje de los pacientes pediátricos con esta patología, en este caso, para determinar si existen otros factores que indiquen en el desarrollo neurológico -además de la etiología- como lo es la edad al inicio del tratamiento del hipotiroidismo congénito, la cual ido aumentando en los últimos años, secundario a la centralización del tamiz neonatal (28).

## 2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la edad al inicio del tratamiento en hipotiroidismo congénito y el desarrollo cognitivo medido por la Escala de Wechsler en pacientes pediátricos con Hipotiroidismo Congénito del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

## 2.4 HIPOTESIS

Los pacientes con hipotiroidismo congénito detectados pueden tener déficit intelectual secundario a inicio de tratamiento a edad tardía.

## 2.5 OBJETIVOS

### 2.5.1 *Objetivo general*

Determinar el nivel de cognición medido por la escala de Wechsler y su asociación con la edad al inicio de tratamiento específico en pacientes pediátricos con hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

### 2.5.2 *Objetivos específicos*

- Determinar el grado de desarrollo cognitivo en los niños con hipotiroidismo congénito del CHMH por medio de una herramienta de detección objetiva aprobada a nivel mundial por medio de la escala de Wechsler para niños (WISC) y la escala de Wechsler para preescolares (WPPSI).
- Verificar de forma cronológica el tiempo de diagnóstico e inicio de tratamiento de hipotiroidismo congénito antes y después de la centralización del programa de tamizaje neonatal.
- Establecer la asociación de edad al inicio de tratamiento y grado de desarrollo cognitivo en pacientes con Hipotiroidismo congénito.
- Determinar otros los factores de riesgo cognitivo asociados al hipotiroidismo congénito y su relación con el desarrollo intelectual.
- Contrastar los resultados de la población pediátrica con hipotiroidismo congénito en el CHMH, con lo reportado en la literatura médica mundial.
- Concientizar sobre la detección oportuna como medida de limitación del daño cognitivo secundario a hipotiroidismo congénito.

## **CAPÍTULO III**

### **3.1 MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio con diseño observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal y comparativo en un muestreo por conveniencia en donde que incluye a todos los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito de 2 años 6 meses a 15 años 11 meses del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

#### **3.1.2 LUGAR DE APLICACIÓN**

Instalaciones del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

#### **3.1.3 DEFINICION DEL UNIVERSO**

Todos los pacientes pediátricos de 2 años 6 meses a 15 años 11 meses del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que cuenten con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito, en ausencia de otras causas de déficit cognitivo.

#### **3.1.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Diagnóstico de hipotiroidismo congénito por tamiz neonatal
- Edad de 2 años 6 meses a 15 años 11 meses
- Tratamiento en el servicio de endocrinología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo
- Contar con consentimiento informado para la realización y culminación de la escala de Wechsler.

#### **3.1.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Test de Wechsler incompleto

### 3.1.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con complicaciones neurológicas o metabólicas que puedan alterar las pruebas de función tiroidea o la escala de Wechsler.

Presencia de comorbilidades

### 3.1.7 DEFINICION DE VARIABLES

#### 3.1.7.1 Variable dependiente:

Grado de desarrollo cognitivo en pacientes con hipotiroidismo congénito medido por escala de Wechsler para preescolares (WPSSI-IV) o escala de Wechsler para niños y adolescentes (WISC).

Tabla 11. Categorización de variable dependiente				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Medición
<b>Grado de desarrollo cognitivo en pacientes con hipotiroidismo congénito medido por escala de Wechsler para preescolares (WPSSI-IV) o escala de Wechsler para niños y adolescentes (WISC).</b>	Valor resultante de realización de una prueba estandarizada para medir capacidades cognitivas y capacidad intelectual en una persona con relación a su rango de edad.	Reporte de cociente intelectual reportado en prueba de Wechsler aplicado a pacientes con hipotiroidismo congénito	Cuantitativa Continua	1.-Muy superior (CI >130) 2.-Superior (CI 120-129) 3.- Normal alto (CI 110-119) 4.- Normal medio (CI 90-109) 5.- Normal bajo (CI 80-89) 6.- Límitrofe (CI 70-79) 7.- Discapacidad intelectual leve (CI 50-69) 8.- Discapacidad intelectual moderada (CI 35-49)

				9.- Discapacidad intelectual grave (CI 20-34) 10.- Discapacidad intelectual profunda (CI <20)
--	--	--	--	--

**3.1.7.2 Variables independientes:**

Tabla 12. Categorización de variables independientes				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Medición
Diagnóstico de hipotiroidismo congénito por tamiz neonatal	Niveles de TSH superiores a 10 mU/L en medición de papel filtro en el segundo a quinto día de vida, corroborado por prueba confirmatoria (perfil tiroideo).	Diagnóstico registrado en expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Con hipotiroidismo 2.Sin hipotiroidismo
Género	Clasificación de personas acorde a diferencias físicas constitucionales basado en características de órganos sexuales.	Género registrado en expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Hombre 2.Mujer
Edad	Tiempo en años, meses y días transcurrido desde el nacimiento	Edad cumplida acorde a la fecha de nacimiento registrada en el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Edad cumplida en años
Etiología del hipotiroidismo congénito	Alteración a nivel de la glándula tiroidea, a la cual se le atribuye como	Reportada en expediente clínico	Cualitativa Nominal Politómica	1.-Agenesia 2.-Hipoplasia 3.- Ectopia

	condicionante del hipotiroidismo congénito			
Gravedad al diagnóstico	Niveles de hormona TSH al nacimiento mayores a 100 mU/L	Nivel de gravedad reportada en expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- Grave 2.- No grave
Edad al diagnóstico de hipotiroidismo congénito	Tiempo transcurrido en días desde el nacimiento al momento de diagnóstico de hipotiroidismo congénito	Días reportados en expediente clínico	Cuantitativa Discreta	1.- Menor a 14 días 2.- De 14 a 21 días 3.- Más de 21 días
Niveles de TSH al diagnóstico	Niveles de hormona estimulante de la tiroides medidos en mU/L al momento del diagnóstico	Niveles reportados en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Miliunidades por litro (mU/L)
Niveles de T4 al diagnóstico	Niveles de hormona tiroxina medidos en ng/dL al momento del diagnóstico	Niveles reportados en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Nanogramos por decilitro (ng/dL)
Asistencia a más del 80% de las citas en un año	Porcentaje de asistencia a consulta de endocrinología pediátrica en el periodo comprendido dentro del último año en curso	Asistencia reportada en expediente clínico	Cuantitativa Continua	Porcentaje de asistencia reportada en un año
Nivel socioeconómico	Medición de la posición de una persona acorde a su entorno económico, social, familiar e individual	Estudio socioeconómico reportado en expediente electrónico	Cualitativa Nominal Politómica	1.- A 2.- B 3.- C 4.- D 5.- N
Tamiz neonatal realizado antes o después de	Sitio de procesamiento de tamiz metabólico	Año en que se procesa la prueba de tamiz neonatal acorde	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.- Antes de 2018 (no regionalizado)

regionalización nacional	neonatal (en estado de residencia o regionalizado), acode a regionalización impuesta en año 2018.	a reporte de expediente clínico		2.- Después de 2018 (regionalizado)
--------------------------	---	---------------------------------	--	-------------------------------------

### 3.2 MATERIALES HUMANOS Y FINANCIEROS

#### 3.2.1 Recursos humanos:

Asesor clínico (endocrinólogo pediatra): captar pacientes con hipotiroidismo congénito que cumplan con criterios de inclusión, seguimiento endocrinológico de hipotiroidismo congénito.

Asesor clínico (psicólogo clínico): apoyo con realización de escala de Wechsler.

Asesor metodológico (pediatra): asesoría metodológica y apoyo en análisis estadístico.

#### 3.2.2 Recursos materiales:

Manuales:

- Manual de aplicación de escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC-IV)
- Manual de aplicación de escala de inteligencia de Wechsler para preescolares (WPPSI-III)

Material impreso:

- Compilación de hojas de aplicación de ejercicios de prueba de Wechsler
- Hoja de protocolo de registro de actividades
- Hoja de recolección de datos
- Consentimiento informado

Instrumentos básicos de oficina:

- Lápiz, bolígrafo
- Hojas de papel
- Sacapuntas, borradores

Procesamiento de información:

- Computadora

- Software Microsoft Office 365 Excel
- Software Microsoft Office 365 PowerPoint
- Software estadístico IBM SPSS-26

### **3.2.3 Recursos financieros:**

Estudio financiado por el tesista

Únicamente se requirió de equipo de cómputo, de uso personal (\$10,000), así como de material de oficina previamente descrito (\$200).

## **3.3 PROCEDIMIENTO PARA RECABAR LA INFORMACIÓN**

Para recabar la información, se captó a los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito que acuden a la consulta externa de endocrinología pediátrica y cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio.

Por vía telefónica se les asignaron citas (dos o tres dependiendo del caso) para acudir a la realización de la prueba de Wechsler dentro de las instalaciones de Centenario Hospital Miguel Hidalgo, previa autorización y firma de consentimiento informado.

La información fue recabada del expediente electrónico, así como de las valoraciones de la prueba de Wechsler realizadas por parte del servicio de salud mental del Hospital, captándose en una base de datos de Excel, que fue codificada para su posterior análisis con el programa estadístico SPSS-28.

## **3.4 ANÁLISIS DE DATOS**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, midiendo frecuencias en porcentaje y promedios, se sometió la prueba a SPSS-28 para hacer regresión logística y establecer razón de momios en cuanto a las variables dependientes e independientes.

La base de datos presentó una distribución anormal, por lo cual se emplearon pruebas no paramétricas con Ji cuadrada para variables dicotómicas y para comparar más de 2 variables numéricas se estableció la prueba de Kruskal-Wallis.

### 3.5 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 13. Cronograma de actividades												
ACTIVIDAD	2023										2024	
	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
Acopio de literatura	X	X										
Revisión de literatura	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X
Diseño de protocolo		X	X									
Presentación de protocolo ante núcleo básico de Pediatría				X								
Presentación ante Comité de Ética e Investigación					X							
Aprobación ante Comité de ética e Investigación						X						
Captación de datos expediente clínico						X	X	X	X			
Realización de prueba de Wechsler						X	X	X	X			
Interpretación de datos: análisis, discusión y conclusiones										X	X	
Correcciones y elaboración de informe final												X
Presentación de resultados												X

### 3.6 CONDICIONES ÉTICAS

El estudio fue planeado y realizado acorde a lo establecido en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos para la investigación para la salud, La Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y acorde a lo estipulado por la NOM-012-SSA3-2012 que establecen los lineamientos para el desarrollo de proyectos de investigación en seres humanos.

Previo a su instauración, el estudio fue presentado al núcleo básico de Pediatría Médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, así como al Comité de Investigación y Comité de Ética e Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, siendo aprobado por medio del registro 2023-R-34.

Se instituyó el consentimiento informado para la realización de la prueba de Wechsler, donde se explicó al paciente el estudio ampliamente y de manera clara, apegándose a los lineamientos estipulados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Por la naturaleza de la prueba de Wechsler, su implementación no significó riesgos para la salud de los participantes.

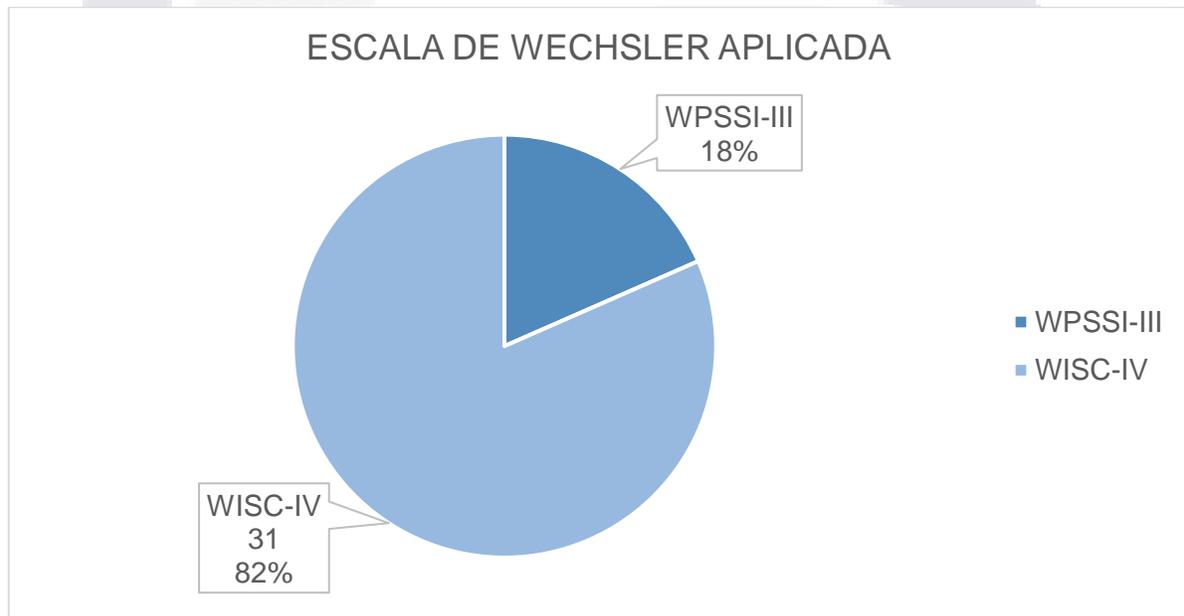


**CAPÍTULO IV**

**RESULTADOS**

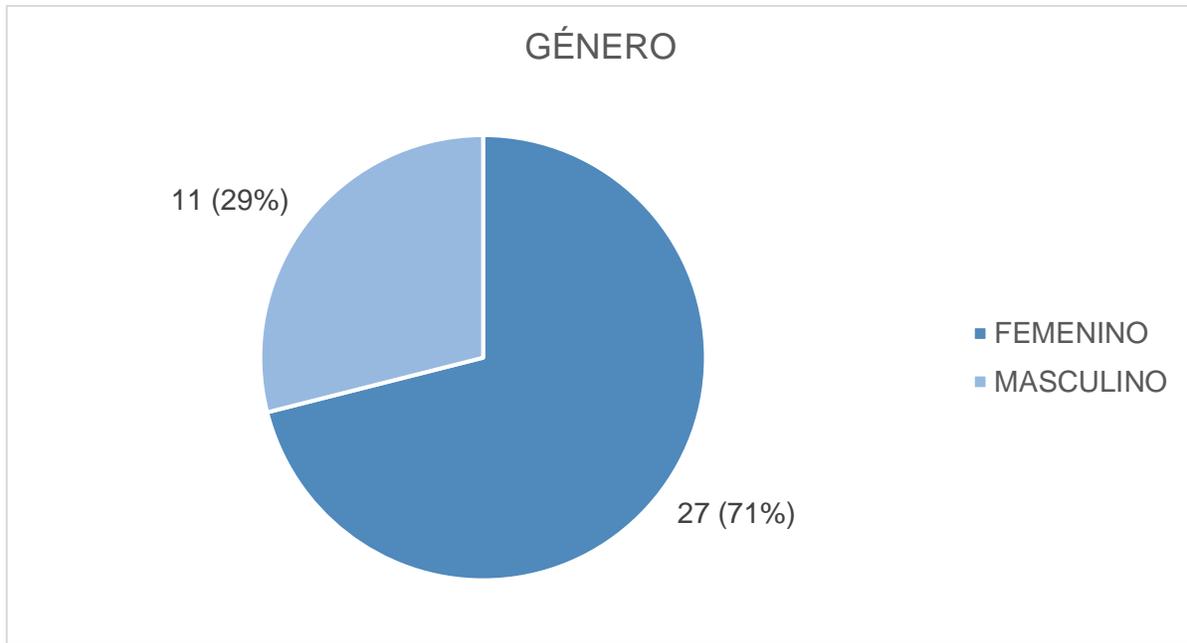
**4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se obtuvo un registro de 40 pacientes (n=40) con hipotiroidismo congénito y edad de 2 años 6 meses a 15 años 11 meses, que cumplían con criterios de inclusión y a quienes se les invitó a participar en el estudio, sin embargo, solo fue posible contactar a 38 pacientes (n=38), los cuales se clasificaron acorde a edad, para realizar la prueba de Wechsler correspondiente. Siete pacientes (18%) realizaron la prueba para preescolares (WPSSI-III) y los otros 31 realizaron la prueba para escolares y adolescentes (WISC-IV) (82%).



Gráfica 1. Escala de Wechsler aplicada.

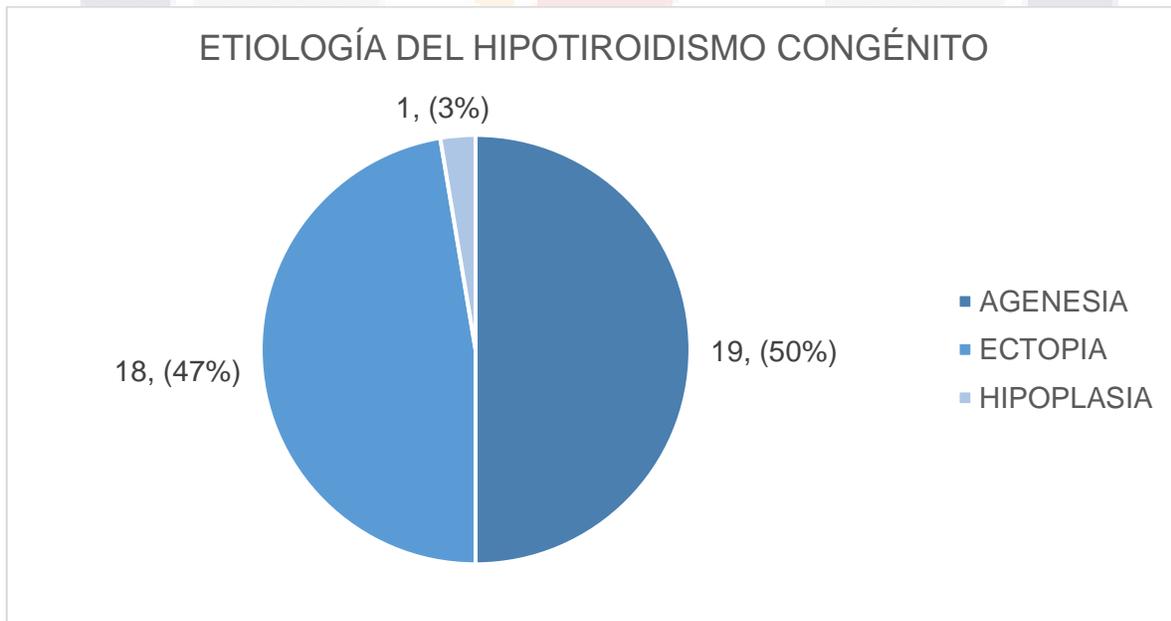
Acorde a la distribución por género de los pacientes participantes (n=38), se presentó un predominio del género femenino con 27 participantes y así como 11 participantes del género masculino, que representaron el 71% y 29% de la muestra, respectivamente.



Gráfica 2. Relación hombre-mujer en el hipotiroidismo congénito.

En el estudio del género se encontró asociación estadística ( $p=0.038$ ) con la gravedad del hipotiroidismo congénito presentando una RM de 1.841 con un IC 95% (1.033-3.279).

La principal etiología de hipotiroidismo congénito fue agenesia en un 50%, seguido de ectopia en un 47% e hipoplasia en un 3%.



Gráfica 3. Etiología del hipotiroidismo congénito.

En cuanto a la etiología, la ectopia y la agenesia tienen mayor posibilidad de tener coeficientes intelectuales bajos, no se encontraron otras etiologías como dishormonogénesis o hipoplasia en el presente estudio relacionadas a CI bajo.

Se analizaron las variables etiología más prevalentes en la muestra (ectopia y agenesia), buscando asociación entre éstos y los niveles de TSH iniciales, no guardando relación significativa entre ambas, presentando una  $p=0.167$ .

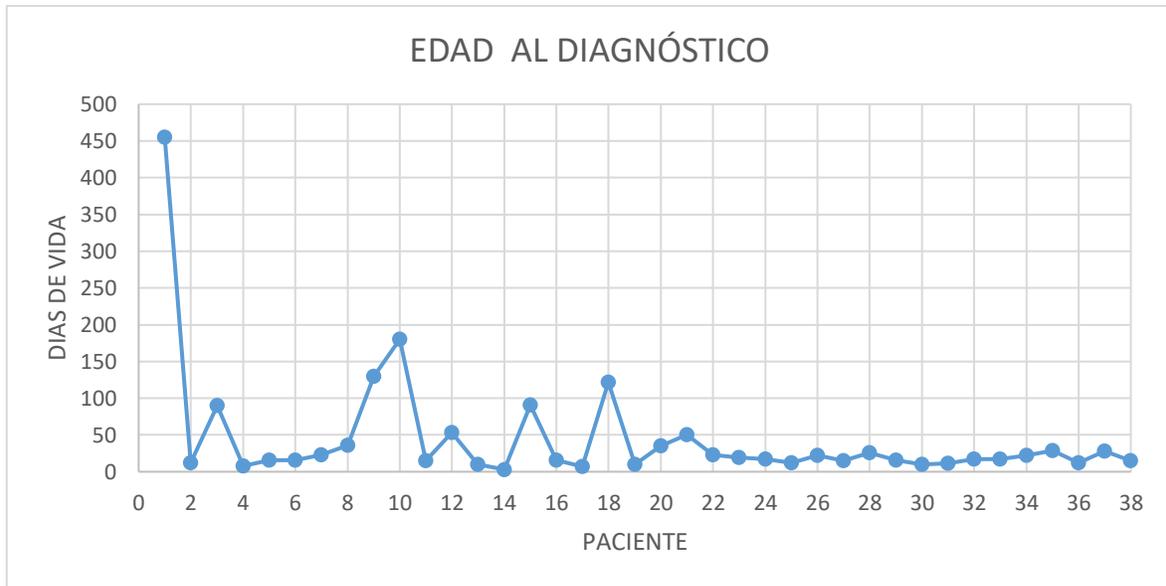
**Tabla 14. Variables en la ecuación: Nivel de TSH y Etiología**

		<b>B</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
Paso 1 <sup>a</sup>	Nivel de TSH	.010	.007	1.913	1	.167	1.010
	Constante	-.858	.761	1.270	1	.260	.424

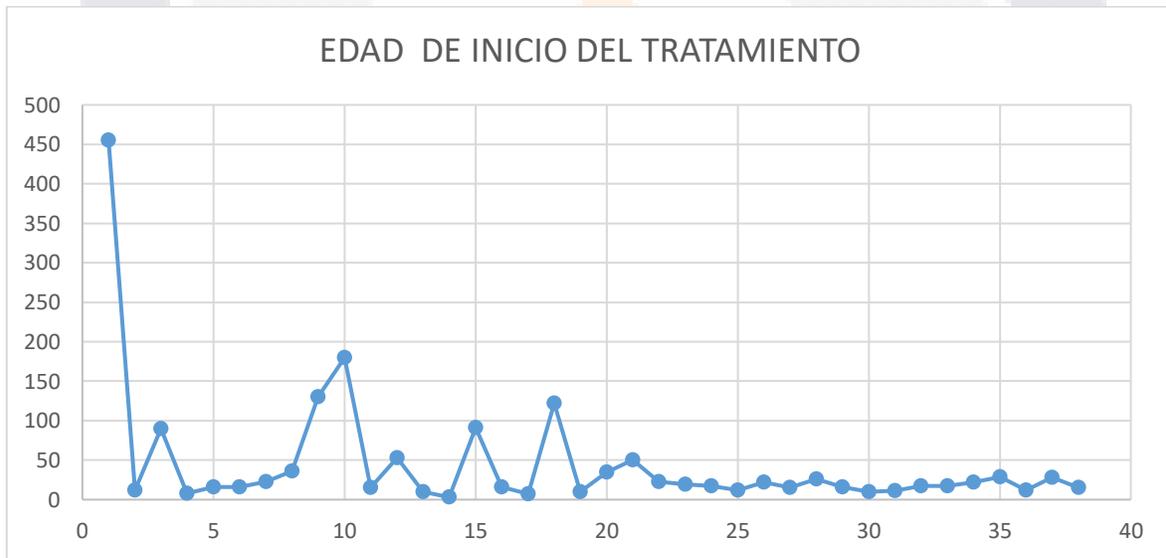
La edad de inicio de tratamiento y edad al diagnóstico fue igual en todos los casos, ya que al hacerse el diagnóstico se inició tratamiento de inmediato. La edad de tanto de diagnóstico como de inicio de tratamiento se reportó desde 3 hasta 455 días de vida extrauterina, con un promedio de 44.4 días al diagnóstico en el total de la muestra (DS 78.59).

En el caso de los pacientes en quienes se realizó la prueba de tamiz previo a la regionalización se encontró una media al diagnóstico de 48.13 días (DS 86.15) en comparación con los pacientes quienes se le realizó el tamizaje posterior a la regionalización, quienes presentaron una media de días al diagnóstico de 16.42 días (DS 4.07).

En cuanto a la edad de inicio del tratamiento, así como edad al diagnóstico, se muestra que existe una posibilidad mayor de tener coeficientes intelectuales bajos en un 2.034.



Gráfica 4. Edad al diagnóstico del hipotiroidismo congénito



Gráfica 5. Edad al inicio de tratamiento del hipotiroidismo congénito

En la regresión logística múltiple, la edad al inicio del tratamiento mayor o menor de 15 días no se asoció significativamente con la presencia o ausencia de discapacidad ( $p=0.435$ ).

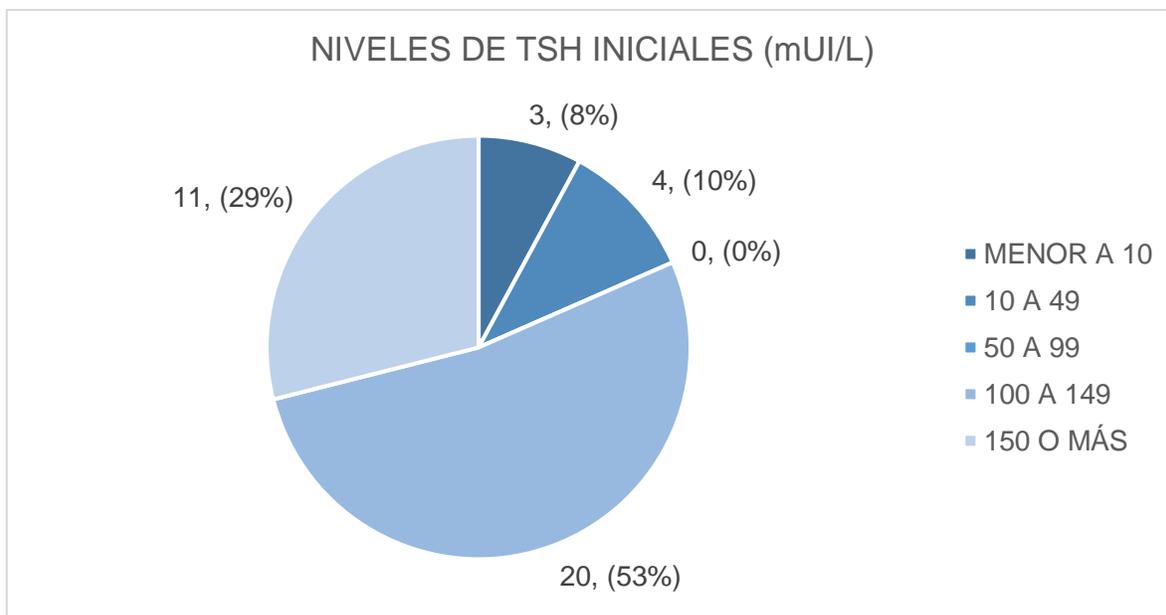
Tabla 15. Variables en la ecuación: Discapacidad y edad de inicio al tratamiento menor o mayor a 15 días							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 <sup>a</sup>	discapacidad	-.898	1.150	.609	1	.435	.407
	Constante	2.690	2.196	1.500	1	.221	14.727

Sin embargo, en la regresión logística binaria, las variables T4T inicial, TSH inicial, dosis inicial de levotiroxina, edad de inicio, edad al diagnóstico, la etiología y la gravedad del hipotiroidismo congénito, se asocian significativamente con la clase de Weschler, con significancias estadísticas de 0.01 a 0.02 de chi cuadrada.

**Tabla 16. Regresión logística binaria de variables de hipotiroidismo congénito y escala de Wechsler.**

Variable	Error estándar	Sig.	EXP (B)	95% C.I. para EXP (B)	
				INFERIOR	SUPERIOR
Niveles de T4T inicial	.209	.001	1.954	1.297	2.943
Niveles de TSH inicial	.107	.001	1.433	1.162	1.767
Dosis inicial levotiroxina	.244	.002	2.143	1.328	3.458
Edad de inicio de tratamiento	.206	.001	2.034	1.359	3.043
Edad al diagnóstico	.206	.001	2.034	1.359	3.043
Etiología del HC	.283	.001	2.612	1.501	4.544

Respecto a los niveles iniciales de TSH, medidos en mUI/L se encontró un valor entre 100 a 140 mUI/L en el 53% de la muestra, seguido de niveles de 150 o más mUI/L, en el 29%. En menor proporción, se encontraron niveles de 10 a 49 mUI/L en un 4% y menores a 10 mUI/L en un 3%.



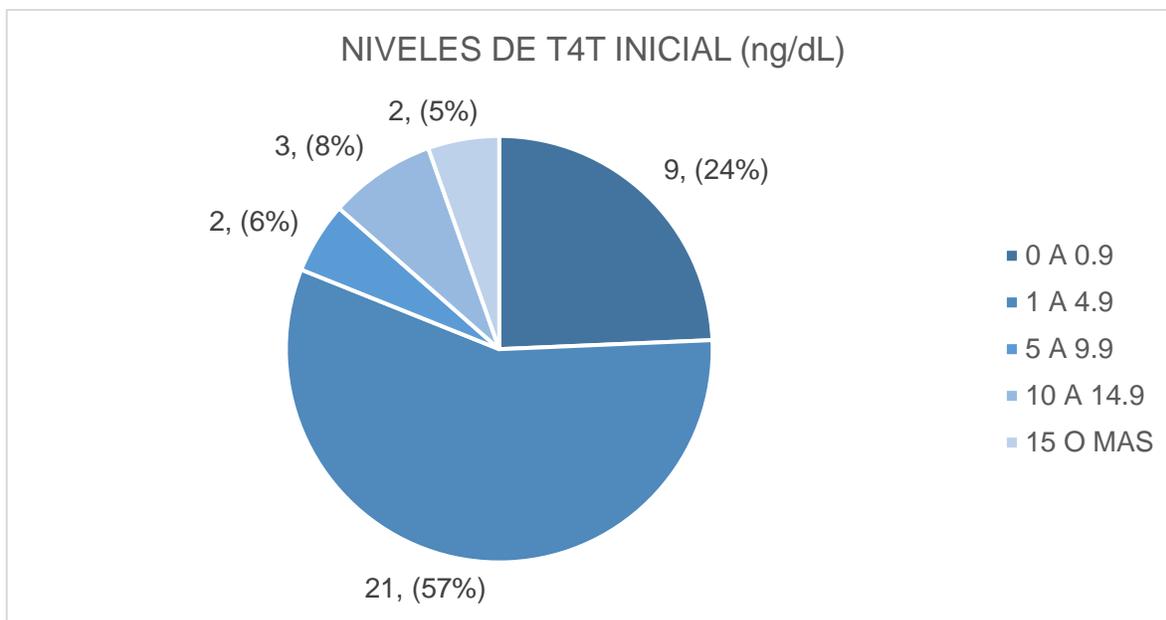
Gráfica 6. Niveles de TSH iniciales

En la regresión lineal múltiple, solamente la TSH inicial se asoció de manera significativa ( $p=0.004$ , RM 0.757, con un índice de confianza del 95%) para que el paciente acuda a la escolaridad acorde a su edad.

Analizando la TSH inicial, aquellos pacientes con TSH mayor a 10 mUI/L se relacionan a menor coeficiente intelectual con un odds ratio de 1.433.

Solamente la TSH inicial se asoció significativamente con la presencia de discapacidad  $p=0.0001$ , RM 1-505 (IC 95% 1.202-1.885). Sin embargo, no se relaciona de manera significativa con ninguno de los ítems específicos evaluados por la escala de Wechsler (CI verbal ( $p=0.984$ ), ejecutivo, velocidad de procesamiento ( $p=0.607$ )).

A todos los pacientes ( $n=38$ ) se les determinaron niveles de T4T iniciales, presentando mayoritariamente niveles entre 1 a 4.9 ng/dL, en un 57%, seguido de niveles de 0 a 0.9 ng/dL en un 24%, 10 a 14.9 ng/dl en un 8%, 5 a 9.9 en un 6% y más de 15 ng/dl en un 5%.

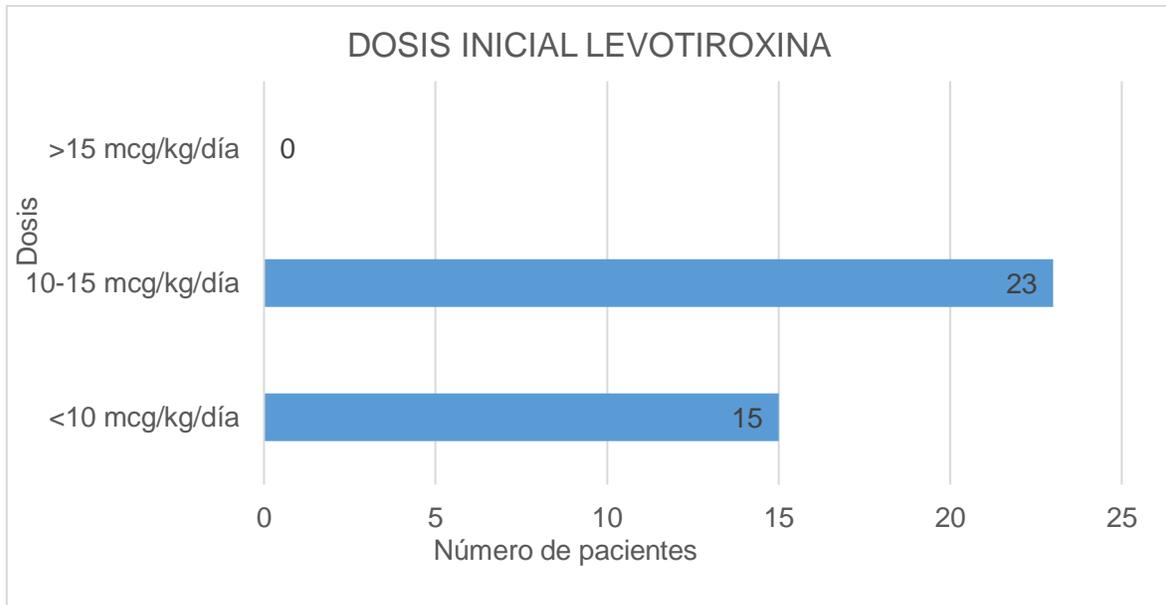


Gráfica 7. Niveles de T4T iniciales

En relación al valor de T4 inicial, aquellos pacientes con valores menores a 5 ng/dL se relacionan a un coeficiente intelectual “normal-bajo” a “discapacidad leve” con una razón de posibilidades de 1.954. Sin embargo, los niveles mayores o menores de T4T de 1.1 no se asocian con los ítems evaluados por la escala de Wechsler como el CI verbal ( $p=0.59$ ), ejecutivo ( $p=0.922$ ) ni velocidad de procesamiento ( $p=0.762$ ).

Respecto a la dosis inicial de levotiroxina, 15 pacientes recibieron tratamiento inicial con una dosis menor a 10mcg/kg/día, en cambio 23 pacientes recibieron una dosis de 10 a 15 mcg/kg/día, ninguno recibió una dosis mayor a 15mcg/kg/día.

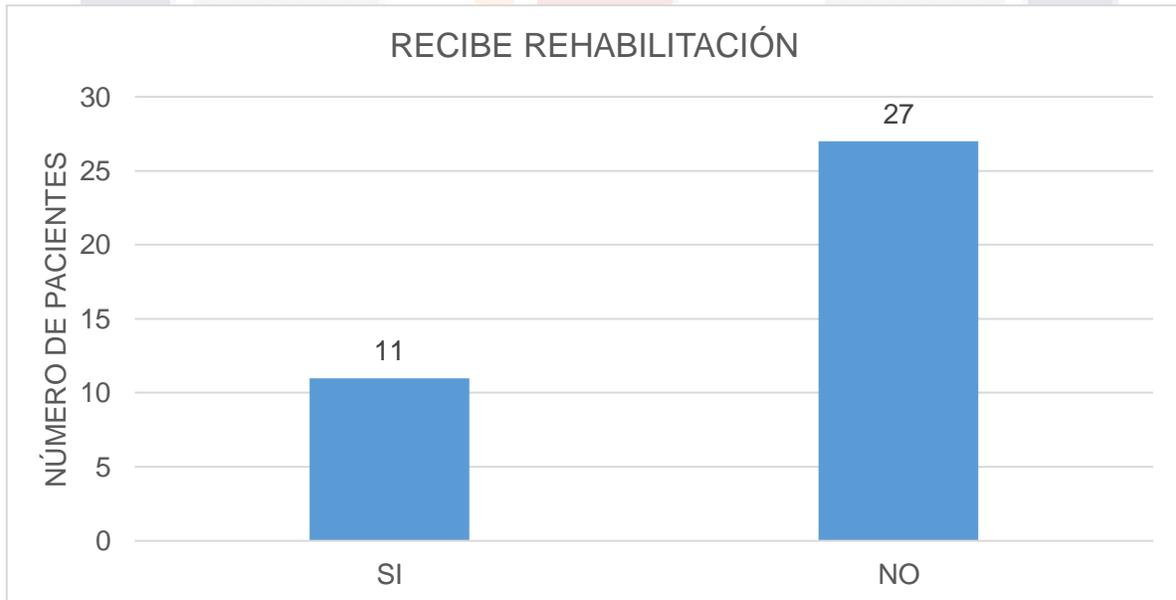
La dosis inicial de levotiroxina, aquellos que reciben menos de 10 microgramos/kg tienen menor escala intelectual con una exposición de 2.4 mayor que aquellos con dosis mayores.



Gráfica 8. Dosis inicial de levotiroxina.

Del total de la muestra, 11 pacientes recibían rehabilitación al momento de realizar la prueba de Wechsler, en comparación con 27 pacientes que no recibían rehabilitación.

En la regresión lineal múltiple el recibir rehabilitación tiene una significancia marginal con el CI total  $p=0.054$ .



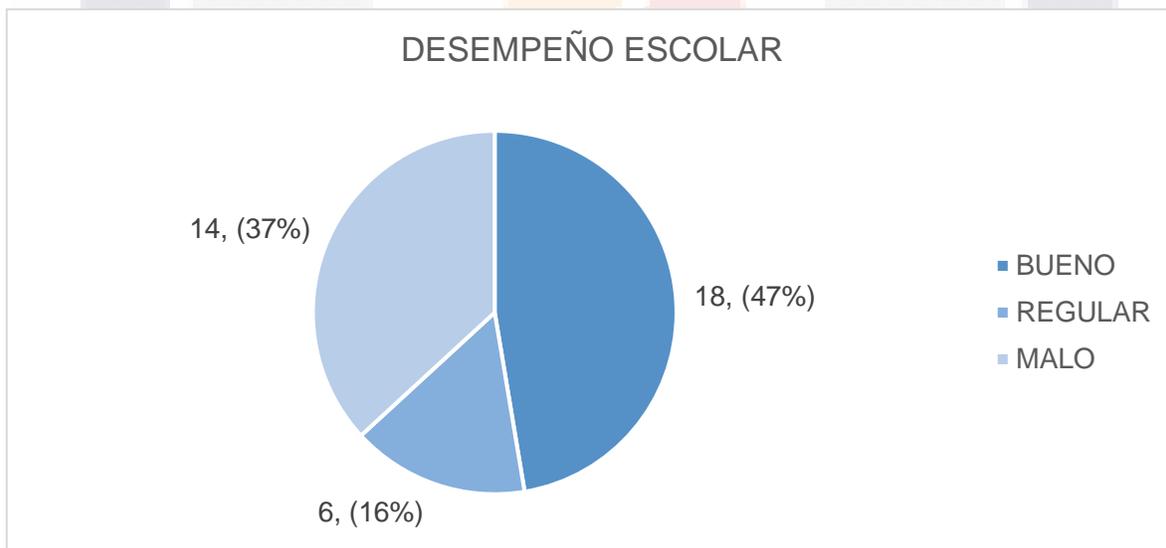
Gráfica 9. Pacientes con hipotiroidismo congénito que recibieron rehabilitación

En la regresión logística múltiple, solamente la dosis inicial de levotiroxina se asocia significativamente con que el paciente reciba o no rehabilitación,  $p=0.031$ , RM 1.578 (IC95% 1.043-2.388), así como asistencia al seguimiento  $p=0.003$ , RM 0.494 (IC95% 0.311-0.786).

De igual forma la asistencia al seguimiento (acudir a más del 80% de consultas al año) se encontró como un factor protector para el desarrollo de discapacidad ( $p=0.033$ ) con un odds ratio de 0.144 (IC95% de 0.024 a 0.853).

Tabla 17. Variables en la ecuación: Discapacidad y asistencia al seguimiento en 1 año								
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	95% C.I. PARA EXP (B)	
							INFERIOR	SUPERIOR
Paso 1 <sup>a</sup>	Discapacidad	1.936	0.907	4.562	.033	.144	.024	.853
	Constante	2.224	1.604	1.923	.165	9.244		

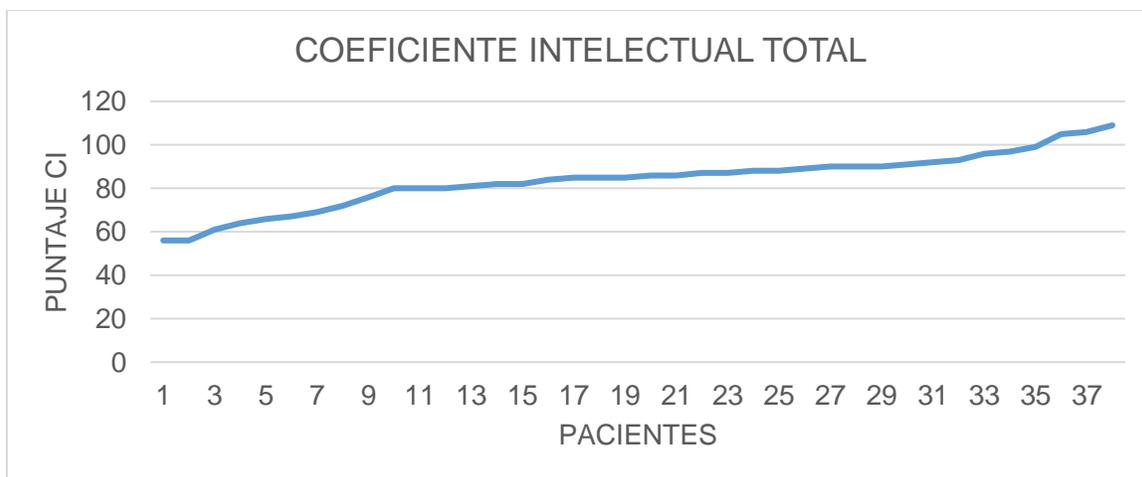
Respecto al desempeño escolar principalmente fue bueno en un 47%, seguido de malo en un 37% y regular en un 16%.



Gráfica 10. Desempeño escolar de los niños con HC.

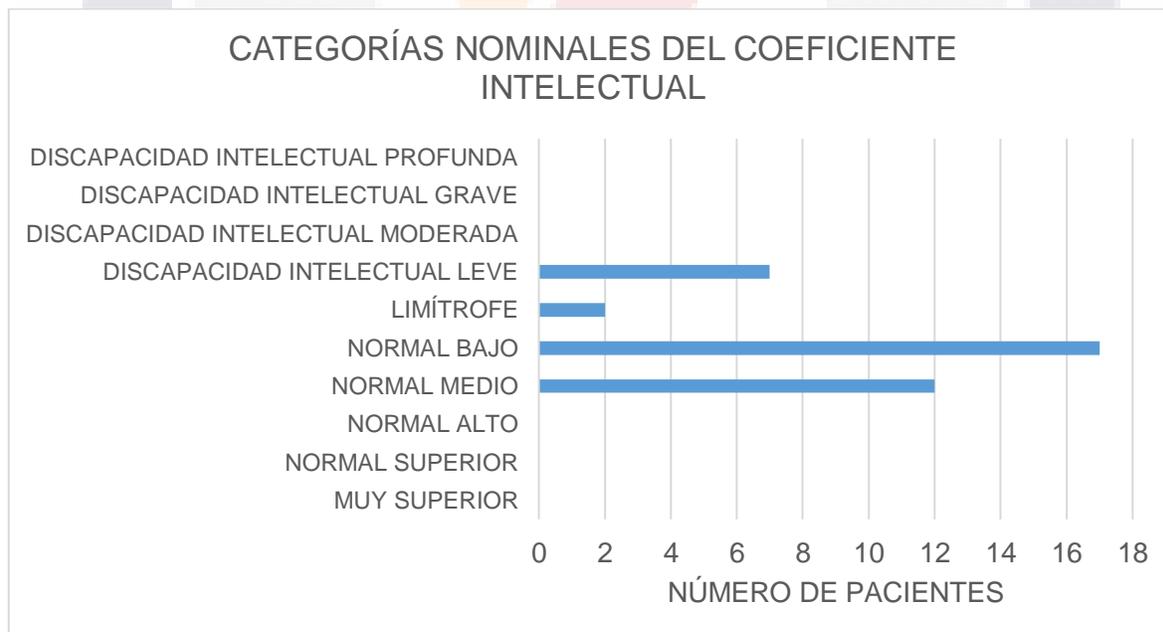
Se aplicó la prueba de Wechsler al total de la muestra ( $n=38$ ), al 18% se realizó la prueba de Wechsler para preescolares y al 82% se les aplicó la prueba de Wechsler para niños y adolescentes.

El coeficiente intelectual se situó entre 56 y 109 puntos, con una media de CI en niños con hipotiroidismo congénito de 83.6 puntos, lo cual se traduce, acorde a las categorías nominales del coeficiente intelectual en un CI normal-bajo.



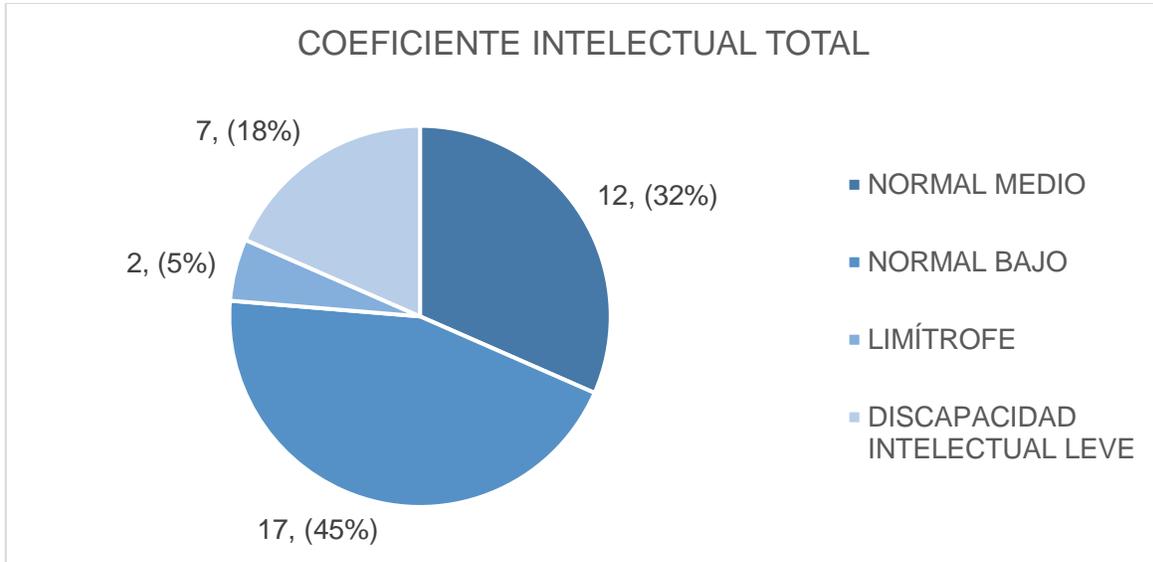
Gráfica 11. Coeficiente intelectual total de los niños con hipotiroidismo congénito

Las principales categorías nominales que se encontraron en los niños con hipotiroidismo congénito fueron el CI normal medio (12 pacientes), normal bajo (17 pacientes), discapacidad intelectual leve (7 pacientes), CI limítrofe en 2 pacientes. No se encontraron pacientes con discapacidad grave, ni coeficientes intelectuales superiores.



Gráfica 12. Categorías nominales del coeficiente intelectual en niños con HC.

El coeficiente intelectual más prevalente en los pacientes del estudio (n=38), fue el CI normal bajo en un 45%, seguido de CI normal medio en un 32% de la muestra. El 18% de la muestra presentó discapacidad intelectual leve 18%.



Gráfica 13. Porcentaje de Coeficiente Intelectual

El coeficiente intelectual verbal se encuentra normal en un 63% de los casos, seguido de un CI verbal limítrofe en un 21% y un CI verbal bajo en un 16%.

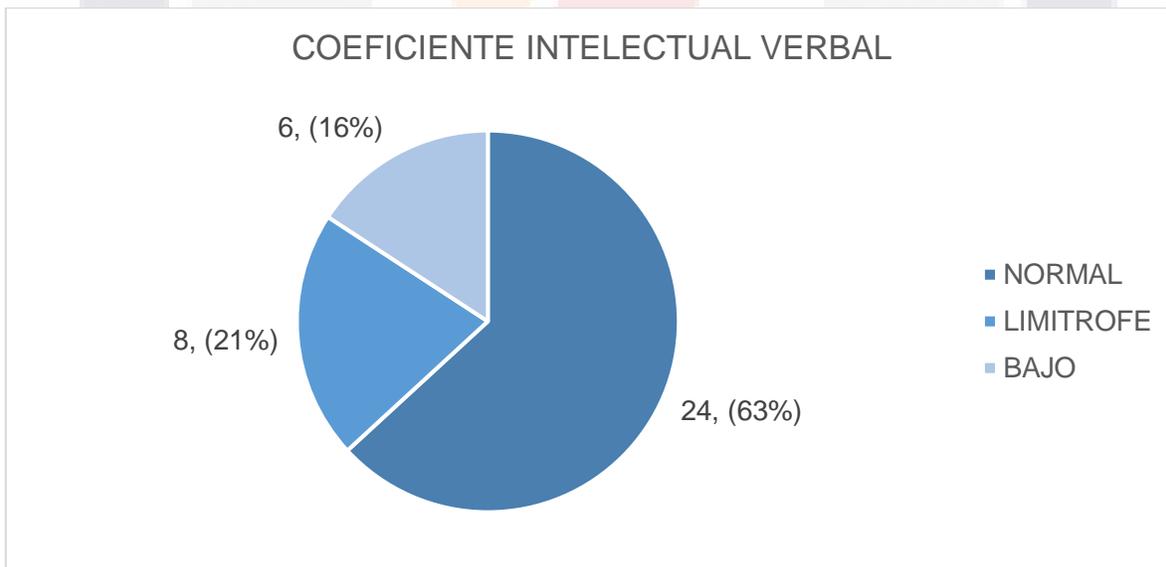


Gráfico 14. Coeficiente intelectual verbal en niños con HC

El coeficiente intelectual ejecutivo, se encontró en un 79% de los casos en rango normal, en un 13% bajo y en un 8% limítrofe.

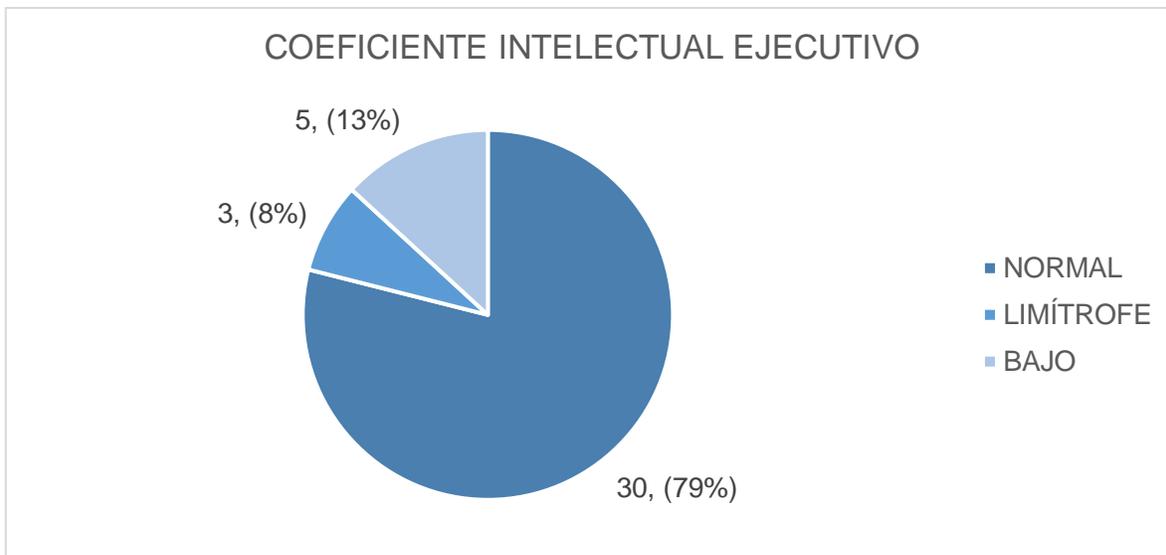


Gráfico 15. Coeficiente intelectual ejecutivo en niños con HC.

La velocidad de procesamiento fue normal en un 79%, límiterofe en un 5% y baja en un 16%.

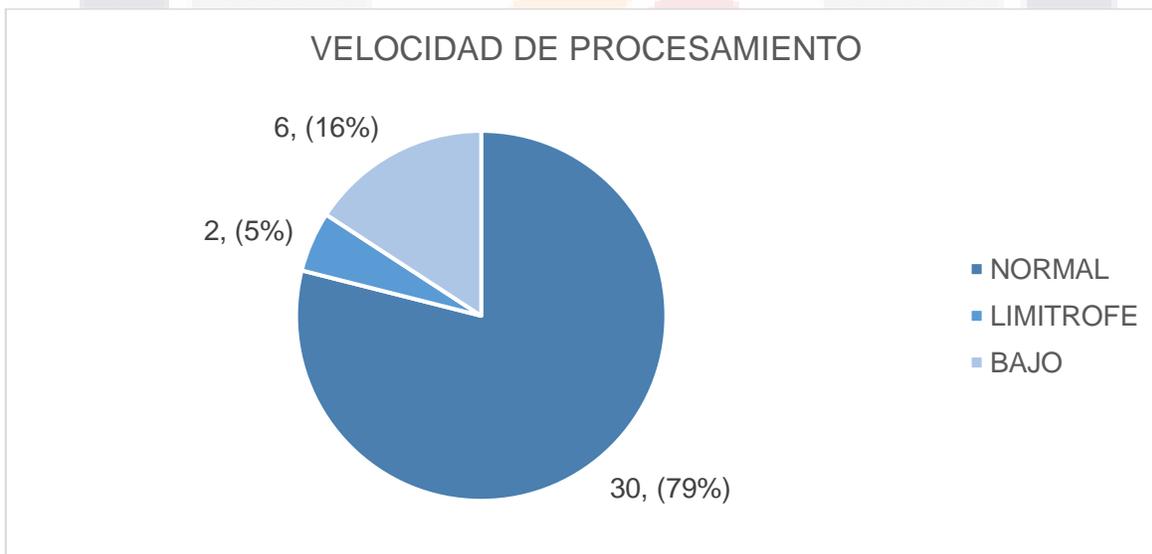


Gráfico 16. Velocidad de procesamiento en niños con HC

Del total de la muestra (n=38), el 18% presentó discapacidad (7 pacientes) y 82% no presentó discapacidad (31 pacientes). La presencia de discapacidad se presentó en un 0% de la muestra procesada posterior a regionalización (n=7) en comparación con un 22% de discapacidad en pacientes en quienes se procesó la muestra previa a la regionalización (n=31).

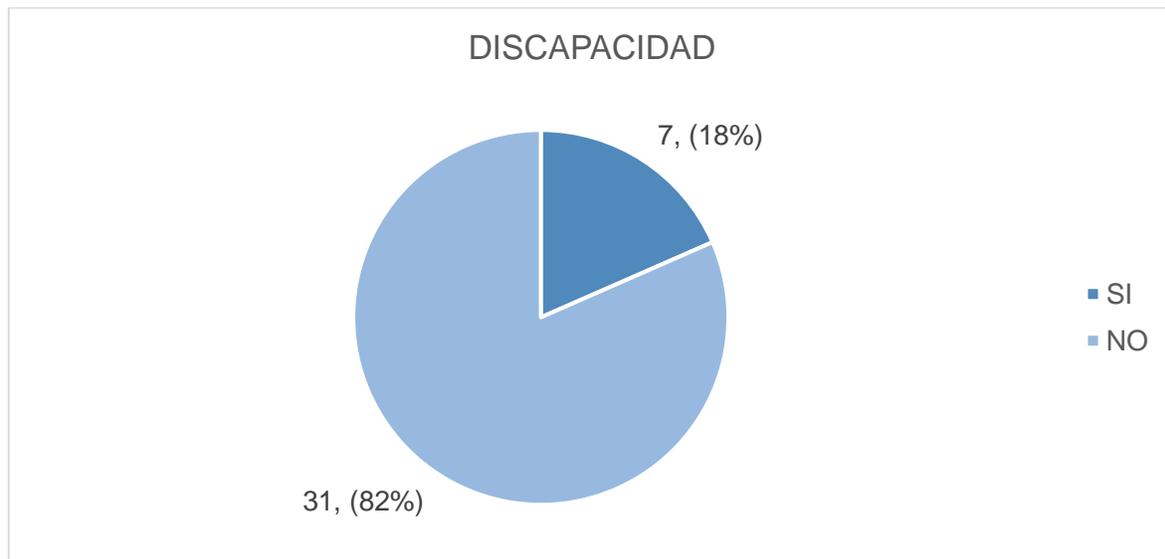


Gráfico 17. Porcentaje de pacientes con HC y discapacidad

Al realizarse el análisis multivariado, se encontró asociación de manera significativa (p=0.000) entre la gravedad de hipotiroidismo congénito con el resultado en la escala de Wechsler, presentándose una RM de 4.067, con un IC de 95% (1.869-8.847).

Finalmente, se encontró como asociación significativa los niveles de TSH al nacimiento con la presencia de discapacidad (p=0.046).

Tabla 18. Variables en la ecuación: Discapacidad y niveles de TSH al nacimiento							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 <sup>a</sup>	discapacidad	-1.946	.976	3.976	1	.046	.143
	Constante	1.658	1.644	1.018	1	.313	5.250

## **CAPITULO V.**

### **5.1 DISCUSIÓN**

El hipotiroidismo congénito en México es una entidad detectada en la mayoría de los casos por medio del tamiz metabólico neonatal, realizado a todos los recién nacidos en los primeros 3 a 5 días de vida, con la finalidad de detectar y dar tratamiento oportuno a enfermedades metabólicas asociadas a mal pronóstico de no iniciarse tratamiento temprano, siendo el HC la patología más prevalente dentro de las detectadas por este tamizaje (27).

Acorde a la literatura médica, esta patología es el resultado de la disminución o ausencia de funcionamiento de la glándula tiroidea, que da por consecuencia la disminución en la producción de hormona tiroidea, la cual tiene efectos directos sobre el desarrollo del sistema nervioso central, por lo cual, su ausencia o déficit se ve relacionada con discapacidad intelectual, la cual es prevenible si se inicia tratamiento específico con levotiroxina en dosis de 10 a 15 mcg/kg/día en los primeros quince días de vida extrauterina (5, 12).

Como medida de detección oportuna, en México se instauró el programa de tamiz metabólico neonatal en la década de 1990, realizándose inicialmente la toma de muestra, procesamiento e interpretación en la misma entidad de residencia del menor. Desde el año 2018 cambió el sitio de procesamiento del tamiz neonatal, quedando regionalizado en 4 entidades para abastecer a los 32 estados de la República Mexicana (15,28)

Fullana-Montoro (2009) refiere que el momento ideal para la toma de tamiz neonatal se deberá realizar a partir de las 48 horas de vida para evitar falsos positivos (debido al incremento fisiológico de TSH en las primeras horas de vida extrauterina) y antes de las 2 primeras semanas de vida, para poder iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina y disminuir el riesgo de déficit intelectual (9).

En la población pediátrica de 2 años y 6 meses a 15 años y 11 meses que recibe tratamiento en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo se cuenta con una media al diagnóstico de 41.02 días, presentando una media de 46.58 días en el grupo previo a la regionalización del tamiz neonatal y una media 16.42 días para el grupo a quienes se les realizó la toma de tamiz posterior a la implementación de la regionalización.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Dentro de las variables estudiadas, se encontró un predominio de sexo femenino en un 71%, con una relación de 2.4:1 respecto a varones. Acorde a la literatura mundial, el hipotiroidismo congénito es una patología predominante en mujeres en relación 2:1 (28).

En el estudio del sexo se encontró asociación estadística ( $p=0.038$ ) con la gravedad del hipotiroidismo congénito presentando una RM de 1.841 con un IC 95% (1.033-3.279).

Respecto a la etiología, se estudiaron causas primarias de hipotiroidismo congénito no sindrómico, presentándose, acorde a la literatura mundial un predominio por disgenesia tiroidea, aunque, dentro de las causas de disgenesia, se presentó en primer lugar la agenesia tiroidea en un 50%, seguido de ectopia en un 47% e hipoplasia tiroidea en un 3%.

Acorde a Castilla-Peón (2015), en México el hipotiroidismo congénito por disgenesia se presenta principalmente por ectopia tiroidea en un 57%, seguido de agenesia en un 36%. A nivel internacional, existe una prevalencia de ectopia en un 40%, de agenesia en un 30-40%, hipoplasia en un 5% y hemiagenesia en un 5% (7).

No se reportaron casos por dishormogénesis, que puede ser etiología de hasta un 20% de los casos de HC primario no sindrómico.

El Consenso de Hipotiroidismo congénito de la Sociedad Europea de Endocrinología (2021) refiere que la detección temprana por medio de tamizaje previene el deterioro irreversible del neurodesarrollo, tomándose por detección temprana el diagnóstico previo a las primeras dos semanas de vida (27).

En el estudio se encontró asociación entre la edad al diagnóstico de hipotiroidismo congénito y discapacidad en la escala de Wechsler, presentando en el análisis univariado una significancia de 0.01, con un de intervalo de confianza del 95% (1.359-3.043), sin embargo, no existe asociación significativa entre discapacidad y el diagnóstico e inicio de tratamiento a los 15-21 días de vida, momento que la literatura ya refiere como un inicio de tratamiento tardío.

Los pacientes en quienes se encontró dicha asociación representaron el 18% de la muestra total, contra un 31% quienes no presentaron discapacidad intelectual.

Al realizarse el análisis multivariado, se encontró asociación de manera significativa ( $p=0.000$ ) entre la gravedad de hipotiroidismo congénito con el resultado en la escala de Wechsler, presentándose una RM de 4.067, con un IC de 95% (1.869-8.847).

En un estudio realizado por Argulló en Cataluña, España, en donde se cuenta con una cobertura del tamiz neonatal del 100% y con una media al diagnóstico de 10.19 días, al realizarse seguimiento entre los años 1986 a 1997 no se encontraron alteraciones pondoestaturales respecto a la población sana, sin embargo, si se encontró alteración cognitiva principalmente asociada a niveles de T4 bajos al diagnóstico, lo cual se relaciona con hipotiroidismo congénito grave (17).

Acorde a Nuñez, los niños con HC grave, presentarán una peor evolución neurológica, a pesar de haber iniciado el tratamiento en edad y dosis adecuadas, pues es un reflejo del inicio del hipotiroidismo congénito inútero (17).

El hipotiroidismo no tratado con niveles elevados de TSH de forma prolongada presenta un factor pronóstico que incide de manera deletérea en el neurodesarrollo de los niños con hipotiroidismo congénito, principalmente en los primeros tres años de vida, lo cual puede suponer un retraso en las capacidades para el aprendizaje y un adecuado aprovechamiento escolar (7). Se encontró asociación significativa ( $p=0.004$ ) entre los niveles de TSH y que el paciente acuda a la escolaridad que le corresponde por edad, presentando una RM de 0.757, con IC de 95% (0.627-0.915).

Bongers-Shockking (2000) realizó un estudio sobre la influencia que guardaban la edad de inicio de tratamiento y dosis de levotiroxina en infantes con hipotiroidismo congénito, en 67 pacientes, los cuales fueron divididos en cuatro grupos acorde a edad de inicio de tratamiento temprano (<13 días) vs tardío (>13 días) e inicio de tratamiento con levotiroxina en dosis alta (>9.5mcg/kg/día) o baja (<9.5mcg/kg/día). En dicho estudio se alcanzó el eutiroidismo antes de las tres semanas de tratamiento solo en el grupo con dosis inicial alta, de igual forma solo los niños con hipotiroidismo congénito grave con diagnóstico e inicio de tratamiento temprano lograron puntuaciones normales de coeficiente intelectual (5).

Al igual que en el estudio de Bongers-Shocking, en nuestra muestra se encontró asociación significativa en la regresión logística binaria entre la dosis de levotiroxina al nacimiento con la clase de la prueba de Wechsler, presentando una  $p=0.002$  y un IC 95%, se encontró además asociación significativa ( $p=0.031$ ) con que el paciente reciba o no rehabilitación RM 1.578 con un IC 95% (1.043-2.388). Asimismo, ésta se relaciona con la asistencia al seguimiento presentando una significancia de 0.003 y una RM 0.494 con un IC 95 (0.311 – 0.786).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Respecto a la regionalización del tamiz neonatal, no se encontró asociación significativa entre la edad al diagnóstico posterior a esta medida y la escala de Wechsler, sin embargo, se encontró asociación significativa con la gravedad del hipotiroidismo congénito al nacimiento  $p=0.0001$ , RM 0.246 (IC 95% 0.113-0.535).

Cabe destacar que los niños a quienes se les realizó tamiz neonatal posterior a la regionalización representan el 18% de la muestra total, de los cuales, ninguno presentó discapacidad intelectual (0%), en comparación con el grupo previo a la regionalización del tamiz neonatal, donde se encuentran los todos los casos de discapacidad, que representan el 22% de discapacidad para el grupo y el 18% de discapacidad para el total de la muestra.

Una de las diferencias importantes a considerar, es la disminución de días al diagnóstico entre cada uno de los grupos, disminuyendo de manera importante en el grupo tamizado posterior a la regionalización, en la cual se encontró una media de 16.42 días al diagnóstico, cifra muy cercana a los 14 días ideales para realizar la detección e inicio de tratamiento de esta patología. En todos los pacientes se inició el tratamiento el mismo día que se confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

El coeficiente intelectual total de la muestra se encontró entre 56 y 109 puntos, con una media de 83.6 puntos, lo cual se traduce acorde a las categorías nominales del coeficiente intelectual en un CI normal bajo.

Si bien, el CI es normal, acorde a Nuñez, puede existir un déficit sutil que va de 5 a 15 puntos en comparación con pacientes sanos, en quienes se espera que el CI se encuentre dentro de la normalidad “media” o mayor. Los pacientes con hipotiroidismo congénito suelen presentar alteraciones neurocognitivas principalmente en el CI total, atención, aritmética y lenguaje, entre otros, en comparación con la población general (17,2).

Respecto a la prueba de Wechsler, se encontraron como factores protectores para discapacidad la presencia de un coeficiente intelectual verbal normal ( $p=0.033$  con una RM de 0.14 y un IC de 95% 0.023-0.854) y con un coeficiente intelectual ejecutivo normal ( $p=0.002$  con una RM 0.025 y con un IC de 95% 0.002-0.0267).

## CAPITULO VI.

### 6.1 CONCLUSIONES

La edad de inicio de tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo congénito se asocia de manera significativa con el desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler para preescolares (WPSSI-III) y la escala de Wechsler para niños y adolescentes (WISC-IV), acorde a la regresión logística binaria de la prueba donde  $p=0.001$ . sin embargo, no existe asociación significativa entre discapacidad y el diagnóstico e inicio de tratamiento a los 15-21 días de vida, momento que la literatura ya refiere como un inicio de tratamiento tardío.

La discapacidad intelectual en la población estudiada presenta una incidencia del 18%, llamando la atención que los niños en los que se realizó un tamiz neonatal con procesamiento regionalizado no presentaron déficit intelectual, y presentaron una disminución de días al diagnóstico de 16.42 en comparación con los niños cuya muestra no fue centralizada, los cuales presentaron una media de días al diagnóstico de 41.02.

Sin embargo, se encuentran diferencias importantes respecto al número de pacientes que se presentaron en cada uno de los grupos, por lo cual se requerirá de analizar a más niños para poder hacer un mejor análisis comparativo entre estos grupos.

Otros factores de riesgo que guardaron asociación significativa con el coeficiente intelectual fueron los niveles de TSH y T4T, así como el grado de hipotiroidismo al nacimiento.

El coeficiente intelectual total de la muestra mostró un promedio de 83.6 puntos que se traduce como un coeficiente intelectual normal bajo, que, si bien se considera normal, se debe comparar con el CI promedio de la población pediátrica sana de México.

Como principales factores protectores para un CI normal en la prueba de Wechsler se relacionaron con el CI verbal y un CI de procesamiento normales.

Como muchos programas que se instauran en un país, es necesario el paso del tiempo para el establecimiento, fortalecimiento y aumento de cobertura, no siendo la excepción la instauración del tamiz neonatal, en el cual, a más de 30 años de su inicio, ha mostrado una mejoría en la cobertura y días de diagnóstico de hipotiroidismo congénito, del cual es necesario continuar con medidas que promuevan el conocimiento y fácil acceso para la población, para lograr una cobertura completa, con diagnóstico e inicio de tratamiento

oportunos, acorde a lo estipulado por la literatura mundial, y así limitar la discapacidad intelectual en estos pacientes.

## **GLOSARIO**

**Coefficiente intelectual:** también llamado cociente intelectual o IQ. Refleja las habilidades cognitivas e intelectuales en un individuo, siendo el resultado de la aplicación de una prueba estandarizada diseñada para este fin.

**Discapacidad intelectual:** o discapacidad cognitiva, o trastorno del desarrollo intelectual. Se caracteriza por una limitación en el funcionamiento intelectual, así como en las capacidades adaptativas que permiten a un ser humano desenvolverse de manera independiente en el ambiente en que se desenvuelve.

**Escala de Wechsler:** escala que valora la inteligencia y aptitudes intelectuales acorde cada grupo de edad, otorgando una puntuación numérica para el coeficiente intelectual.

**Hipotiroidismo:** afección de la glándula tiroides, en la cual existe una disminución en la producción de hormona tiroidea, las cuales se ven involucradas en procesos de crecimiento, mantenimiento y regulación del metabolismo.

**Hipotiroidismo congénito:** afección de la glándula tiroides con déficit de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento.

**Hormona estimulante de la tiroides:** también llamada tirotrópica, es una hormona sintetizada en la hipófisis anterior, encargada de regular el funcionamiento y actividad de la glándula tiroides.

**Regionalización de tamiz neonatal:** o centralización de tamiz neonatal. Centros dedicados al procesamiento del tamiz neonatal, divididos por secciones, acorde a estado de residencia de la República Mexicana.

**Tiroxina:** También llamada tetrayodotironina o T4, es una hormona producida por la glándula tiroides, que guarda un papel importante en la regulación del metabolismo.

**Tamiz neonatal:** examen de sangre realizado en la etapa neonatal con la finalidad de detectar padecimientos metabólicos graves, con posibilidad de mejorar el pronóstico al ser tratadas.

## REFERENCIAS

1. Rivera-Hernández, A., Huerta-Martínez, H., Centeno-Navarrete, Y., Flores-Escamilla, R., & Zurita-Cruz, J. N. (2017). Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. *Revista mexicana de pediatría*, 84(5), 204–209.
2. Nuñez, A., Bedregal, P., Becerra, C., & Grob Lunecke, F. (2017). Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Revista médica de Chile*, 145, 1579:1587.
3. Vela, M., Gamboa, S., Aguirre, B. E., Cicerón, I., Pérez-Andrade, M. E., Ortiz, J., Urióstegui, A., González, C., Catalán, A., Pérez-Palacios, G., & Velázquez, A. (2000). Tamiz neonatal del hipotiroidismo congénito en México. Frecuencia en los últimos diez años. *Acta Pediatría de México*, 21(4), 99–103.
4. Romero, J. B., Palacios, G. C., Gómez, N., Silva, A., & Fabela, J. H. (2011). Coeficiente intelectual y etiología del hipotiroidismo congénito. *Revista Médico de Instituto Mexicano del Seguro Social*, 179–183.
5. Moenne, K., Ortega, X., Pérez, M., & Mericq, V. (2014). Hipotiroidismo congénito. Aspectos clínicos y ultrasonográficos. *Rev Chil Pe*, 85(1), 98–105.
6. Jácome-Roca, A. (2017). Descubrimiento del hipotiroidismo. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*, 4, 32–37.
7. Marrero-González, N., & Rodríguez-Fernández, C. (2000). Hipotiroidismo Congénito: historia e impacto del tamizaje. *Revista Biomedica*, 11, 283–292.
8. Vela-Amieva, M., Gamboa-Cardiel, S., Pérez-Andrade, M. E., Ortiz-Cortés, J., González-Contreras, C., & Ortega-Velázquez, V. (2004). Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Pública de México*, 141–148.
9. Van Trotsenburg, P., Stoupa, A., Léger, J., Rohrer, T., Peters, C., Fugazzola, L., Cassio, A., Heinrichs, C., Beauloye, V., Pohlenz, J., Rodien, P., Coutant, R., Szinnai, G., Murray, P., Bartés, B., Luton, D., Salerno, M., de Sanctis, L., Vigone, M., ... Polak, M. (2021). Congenital hypothyroidism: A 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 31(3), 387–419. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>.

10. Díaz Pérez, E. J., Sánchez Pérez, M. del C., Moreno Macías, H., Echeverría Arjonilla, J. C., Rivera González, I. R., Calzada León, R., Ruiz-Reyes, M. de la L., Ontiveros Mendoza, E., Altamirano Bustamante, N., & Mandujano Valdés, M. A. (2018). Hipotiroidismo congénito primario y neurodesarrollo: un enfoque terapéutico integral. *Acta pediátrica de México*, 39(4), 299. <https://doi.org/10.18233/apm39no4pp299-315163>
11. Rojas Góngora, J. A., De Luna Sosa, A. R., Martínez Gigena, M. P., Campos Luévano, A., & Delgadillo Castañeda, R. (2022). Asociación entre afectación del desarrollo cognitivo medido por la escala de Wechsler y etiología del hipotiroidismo congénito en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Universidad Autónoma de Aguascalientes.
12. Secretaría de Salud. (2023, febrero 18). Confirma Laboratorio Estatal liderazgo a nivel nacional al ser elegido como sede regional para realizar pruebas de tamiz neonatal. Secretaría de Salud del Estado de Chiapas. <https://saludchiapas.gob.mx/noticias/post/confirma-laboratorio-estatal-liderazgo-nivel-nacional-al-ser-elegido-como-sede-regional-para-realizar-pruebas-de-tamiz-neonatal-dr-pepe-cruz>.
13. Castilla Peón, M. F. (2015). Hipotiroidismo congénito. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 72(2), 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.05.001>
14. Sadler, T. W. (2015). *Langman's Medical Embryology* (13a ed.). Wolters Kluwer Health.
15. Gardner, D. G., & Shoback, D. (2018). *Endocrinología básica y clínica: Greenspan* (9a ed.). McGraw-Hill.
16. Herrera-Chinchay, L., Silva-Ocas, I., Castro-Silva, N., & Del Águila Villar, C. (2021). Desarrollo social, cognitivo y psicomotor en niños peruanos con hipotiroidismo congénito. *Andes pediátrica: revista Chilena de pediatría*, 92(2), 235–240. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i2.1955>
17. Rastogi, M. V., & LaFranchi, S. H. (2010). Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>.
18. Andrade, C. L. O., Alves, C. de A. D., & Ramos, H. E. (2021). Congenital hypothyroidism and the deleterious effects on auditory function and language skills: A narrative review. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671784>

19. Kaluarachchi, D. C., Allen, D. B., Eickhoff, J. C., Dawe, S. J., & Baker, W. (2018). Increased Congenital Hypothyroidism Detection in Preterm Infants with Serial Newborn Screening. *The Journal of Pediatrics*, 1–6.
20. Fullana Montoro, A. M., & Barona Vilar, C. (2010). Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Una gran aportación a la salud pública de las últimas décadas. *Medicina clinica*, 134(7), 307–309. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.09.023>
21. Rovet, J., Ehrlich, R., & Sorbara, D. (1987). Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*, 700–704.
22. Álvarez-González, M. A. (2021). Neurocognición en el hipotiroidismo congénito. *Revista cubana de neurología y neurocirugía*, 11(2), 1–29.
23. Pelaez, J. M., Rojas-Ramos, J. C. R., Domingos, M. T., de Lima, M. R., Kraemer, G. de C., Cardoso-Demartini, A. de A., Pereira, R. M., de Lacerda, L., & Nesi-França, S. (2023). Cognitive outcome of 458 children over 25 years of neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Jornal de Pediatria*, 30, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.03.003>.
24. Renaud, F., Béliveau, M.-J., Akzam-Ouellette, M.-A., Jauvin, K., & Labelle, F. (2022). Comparison of the Wechsler preschool and primary scale of intelligence-third edition and the Leiter-R intellectual assessments for clinic-referred children. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 40(7), 825–838. <https://doi.org/10.1177/07342829221105388>.
25. Bongers-Schokking, J. J., Koot, H. M., Wiersma, D., Verkerk, P. H., & de Muinck Keizer-Schrama, S. M. (2000). Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, 136(3), 292–297. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.103351>
26. Arnold, M. B., Bapat, V., Baumgartner, Y., Bennett, A., Biggs, S. T., Bode, H. H., Brink, S., Crawford, J., Crigler, J. E., Danon, M., Frederick, D., Genel, M., Gruppuso, J. E., Haddow, J. E., Holmes, J., Pr. L., MacCracken, J., Man, E., Mitchell, M. L., ... Klein, R. Z. (1990). Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *The Journal of Pediatrics*, 27–32.
27. Heyerdahl, S., Kase, B. F., & Lie, S. O. (1990). Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *The journal of pediatrics*, 850–857.

28. Unigarro, M.F., Forero, C., & Céspedes, C. (2022). Desarrollo físico y neuropsicológico de pacientes diagnosticados con hipotiroidismo congénito en el Hospital Universitario San Ignacio entre los años 2001 y 2017. *Biomédica: Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 42 (Sp. 1), 144-153. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6334>.



**ANEXOS**

**ANEXO A: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:
Expediente:
Edad:
Teléfono:

FACTORES DE RIESGO						
Sexo	Femenino		Masculino			
Etiología	Agenesia		Ectopia		Dishormo génesis	
Grado de hipotiroidismo	Leve		Moderado		Grave	
Edad al diagnóstico						
Edad al inicio de tratamiento						
TSH al diagnóstico						
T4 al diagnóstico						
Numero de consultas en el último año						

ESCALA DE WECHSLER		
ESCALA	WISC-IV	WPSSI-III
CI total		
Comprensión		
Razonamiento		
Memoria de trabajo		
Velocidad de procesamiento		
Interpretación		

**ANEXO B: ESCALA DE WECHSLER PARA PREESCOLARES DE 2:6 A 3:11 AÑOS**



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			
Vocabulario receptivo					
Diseño con cubos					
Información					
Rompecabezas					
Denominaciones		( )	( )		
Suma de puntuaciones escalares					
		CI Verbal	CI Ejecución	CI Total	Lenguaje

**Conversión de la suma de puntuaciones escalares a puntuaciones índice**

Escala	Suma de puntuaciones escalares	Escala compuestas	Rango percentil	% intervalo de confianza
CI Verbal		CIV		
CI Ejecución		CIE		
CI Total		CIT		
Lenguaje		CGL		

**Manual Moderno®**  
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.  
Av. Sonora 296, Col. Hipódromo, 06400  
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.

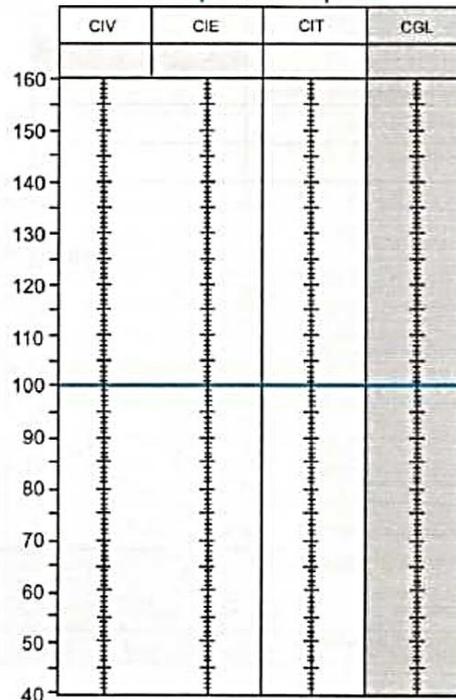
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno o transmitida por otro medio—electrónico, mecánico, fotocopiado, clixétera—sin permiso previo por escrito de la Editorial.

**PROTOCOLO DE REGISTRO  
EIDADES 2:6-3:11**

**Perfil de puntuaciones escolares 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.

# ANEXO C: ESCALA DE WECHSLER PARA PREESCOLARES DE 4:0 A 7:3 AÑOS



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			
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

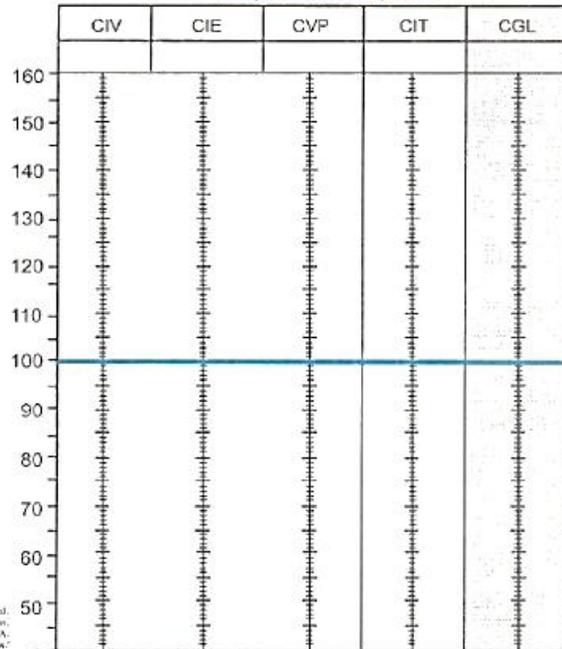
Escala	Suma de puntuaciones escalares	Puntuación compuesta	Rango percentil	% Intervalo de confianza
CI Verbal		CIV		
CI Ejecución		CIE		
Velocidad de procesamiento		CVP		
CI Total		CIT		
Lenguaje		OGL		

## 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.

**Manual Moderno®**  
 Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.  
 Av. Sierra 2da. Cal. Hipólito B. 100  
 México, D.F.  
 Miembro de la Cámara Nacional de la Industria  
 Editorial Mexicana Reg. sup. 29

Copyright © 2002 by Harcourt Assessment, Inc. All rights reserved.  
 Traducción y adaptación 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 un sistema de recuperación o transmitida por ningún medio, electrónico,  
 mecánico, químico, o por cualquier otro método, sin el consentimiento escrito de la editorial.

## ANEXO D: ESCALA DE WECHSLER PARA NIÑOS



### Página resumen

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_

Examinador \_\_\_\_\_

#### Cálculo de la edad cronológica

	Año	Mes	Día
Fecha aplicación			
Fecha nacimiento			
Edad cronológica			

#### Conversión de puntuaciones directas en escalares

TEST	PD	Puntuaciones escalares				
Cubos	CC					
Semejanzas	S					
Digitos	D					
Conceptos	Co					
Claves	Cl					
Vocabulario	V					
Letras y números	LN					
Matrices	M					
Comprensión	C					
Búsqueda símbolos BS						
(Fig. incompletas) FI			( )		( )	
(Animales) An					( )	( )
(Información) I			( )			( )
(Aritmética) A				( )		( )
(Adivinanzas) Ad			( )			( )
Suma de puntuaciones escalares						
		CV	RP	MT	VP	CIT

#### Conversión de las sumas de escalares en puntuaciones compuestas

Índice	Suma de puntuac. escalares	Puntuación compuesta	Percentil	% Intervalo de confianza
Comprensión verbal		CV		
Razonam. perceptivo		RP		
Memoria de trabajo		MT		
Velocidad procesamiento		VP		
CI total		CIT		



Copyright © 2005 by TEA Ediciones, S.A.  
 Traducido y adaptado con permiso del propietario original, Harcourt Assessment Inc. - Edita: TEA Ediciones, S.A.; Fray Bernardino de Sahagún, 24; 28036 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados - Printed in Spain. Impreso en España.

### Cuadernillo de anotación

#### Perfil de puntuaciones escalares

	Comprensión Verbal					Razonamiento perceptivo				Memoria de trabajo			Velocidad de procesamiento		
	S	V	C	(I)	(Ad)	CC	Co	M	(FI)	D	LN	(A)	Cl	BS	(An)
19	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
18	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
17	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
16	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
14	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
13	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
12	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
11	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
10	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
9	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
8	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
7	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
6	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
4	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
3	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
1	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

#### Perfil de puntuaciones compuestas

