

Hipotiroidismo congénito primario y neurodesarrollo: un enfoque terapéutico integral

Primary congenital hypothyroidism and neurodevelopment: a comprehensive therapeutic approach

Elda Josefina Díaz-Pérez,¹ María del Carmen Sánchez-Pérez,² Hortensia Moreno-Macías,³ Juan Carlos Echeverría-Arjonilla,⁴ Iván Rolando Rivera-González,⁵ Raúl Calzada-León,⁶ María de la Luz Ruiz-Reyes,⁷ Esperanza Ontiveros-Mendoza⁸ Nelly Altamirano-Bustamante,⁷ Mario Antonio Mandujano-Valdés,⁹

Resumen

INTRODUCCIÓN: Los pacientes con hipotiroidismo congénito primario tienen menor desarrollo cognitivo y psicomotor comparados con los hermanos sanos o con grupos control (5 a 25 puntos por debajo), por lo que constituyen un desafío para el sector salud.

OBJETIVO: Evaluar la función cognitiva de niños con hipotiroidismo congénito primario como respuesta a un tratamiento integral transfuncional.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo efectuado en una cohorte (2003-2004) de niños con hipotiroidismo congénito primario tratados en el servicio de Endocrinología y en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría. Se evaluaron con la Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI) a los 4, 5 y 6 años. Se obtuvo el coeficiente intelectual total, verbal y ejecutivo por puntuaciones directas, normalizadas y a edades escalares de los procesos cognitivos de atención, memoria y conceptualización.

RESULTADOS: Se estudiaron 32 pacientes (72% femeninos) con hipotiroidismo congénito primario [53% por agenesia tiroidea y 47% con ectopia (nódulo sublingual)] en tratamiento con levotiroxina. En el coeficiente intelectual total a los cuatro años, 12% tuvieron puntuaciones limítrofes que persistieron hasta los 6 años y 12% tuvieron deficiencia mental que mejoró a los 6 años. En dos tercios el coeficiente intelectual total fue normal, en ellos, un tercio fue normal brillante o superior según la clasificación de WPPSI. La memoria auditiva y la conceptualización fueron los procesos más afectados en la trayectoria cognitiva. Las edades escalares estimadas fueron inferiores a la edad cronológica. La trayectoria cognitiva a los 6 años se predijo a los 4 años. Los factores de riesgo fueron: agenesia tiroidea, inicio tardío del tratamiento y dosis hormonales altas. Funcionaron como factores protectores la participación materna, el nivel alto de estimulación en el hogar y la mejor condición socioeconómica.

CONCLUSIONES: La variabilidad de la evolución cognitiva en pacientes con hipotiroidismo congénito permitió caracterizar los factores de riesgo y de protección para definir la intervención cognitiva temprana en niños.

PALABRAS CLAVE: Procesos mentales; cognición; niño preescolar; hipotiroidismo congénito; factores de riesgo; factores de protección; factores socioeconómicos.

Abstract

INTRODUCTION: The primary congenital hypothyroidism (PCH) persists with alterations in processes cognitive.

OBJECTIVE: to evaluate the cognitive functions of children with PCH as a response to a comprehensive transfunctional treatment.

MATERIAL AND METHODS: An observational, analytical, prospective and longitudinal study of a 2003-2004 cohort of children with PCH, treated in the Service of Endocrinology and incorporated in a neurodevelopmental follow-up program at the Laboratory of the National Institute of Pediatrics. The cases were assessed using the Wechsler Intelligence Scale for pre-school and primary (WPPSI) at 4, 5 and 6 years. We obtained the total intelligence quotient (IQ), and verbal and executive quotients by direct scores.

¹Estudiante de doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Xochimilco.

²Investigadora y fundadora del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría. Profesor e investigador titular de tiempo completo, Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Maestría en Rehabilitación Neurológica.

³Profesora e investigadora titular de tiempo completo, Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Iztapalapa, División de Ciencias Sociales y Humanidades, Departamento de Economía, Área Modelación en Sistemas de la Economía y Administración.

⁴Profesor e investigador, Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Iztapalapa, División de Ciencias Básicas e Ingeniería.

⁵Jefe del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría.

⁶Jefe del servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

⁷Médico adscrito al servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

⁸Maestra en rehabilitación neurológica adscrita al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

⁹Profesor e investigador titular de tiempo completo, Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. Maestría en Rehabilitación Neurológica.

Recibido: 7 de diciembre 2016

Aceptado: 2 de febrero 2018

Standardized and scalar ages of the cognitive processes of attention, memory and conceptualization were also assessed.

RESULTS: 32 (71.8% female) patients with PHC, [53% for thyroid agenesis and 47% with thyroid ectopy, on treatment with levothyroxine. According to the IQ at the age of four, 12% patients had limited scores that persisted up to 6 years and 12% showed mental deficiency that improved at 6 years. In two-thirds of them the IQ was normal, finding that the IQ of one-third of these patients was normal brilliant or higher, depending on the classification of WPPSI. The auditory memory and conceptualization functions were the most affected regarding the cognitive trajectory. Scalar estimated ages were found lower than the chronological age. Was possible to predict cognitive path up to the 6 years at 4 years. The overall risk factors of the PHC outcomes were thyroid agenesis, delayed onset of treatment and higher hormonal doses. Maternal participation, higher stimulation at home and better socioeconomically condition was considered as protective factors.

CONCLUSIONS: The variability of the cognitive evolution in cases with PHC allowed characterizing both the risk and protective factors to define early cognitive intervention in children with PHC.

KEY WORDS: Mental processes; Cognition; Preschool child; Congenital hypothyroidism; Risk factors; Protection factors; Socioeconomic factors

Correspondencia

Nelly F. Altamirano Bustamante
nellyab34@gmail.com
Mario Antonio Mandujano Valdés
mariom@att.net.mx

Este artículo debe citarse como

Díaz-Pérez EJ, Sánchez-Pérez MC, Moreno-Macías H, Echeverría-Arjonilla JC, Rivera-González IR, Calzada-León R, Ruiz-Reyes ML, Ontiveros-Mendoza E, Altamirano-Bustamante N, Mandujano-Valdés MA. Hipotiroidismo congénito primario y neurodesarrollo: un enfoque terapéutico integral. Acta Pediatr Mex. 2018;39(4):299-315. DOI: <http://dx.doi.org/10.18233/APM-39No4pp299-3151639>

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito primario es la primera causa de retraso mental susceptible de prevención. Las hormonas tiroideas son promotoras del neurodesarrollo y posterior regulación de los aspectos selectivos del procesamiento de la atención, además de las estructuras y los sistemas cerebrales subyacentes. El hipotiroidismo congénito primario es fuente de un desarrollo neuronal limitado, particularmente en las habilidades para resolver problemas y en las capacidades motoras finas, y deficiencia en habilidades para la ejecución funcional de la atención y memoria.¹⁻⁴

A pesar de las décadas transcurridas desde la implementación del tamiz neonatal, el retraso cognitivo en la población pediátrica mexicana con hipotiroidismo congénito primario no se ha erradicado.

En los preescolares, los procesos cognitivos aún están en etapa de desarrollo y de maduración,⁵⁻⁶ por lo que la investigación de sus trayectorias evolutivas permite intervenirlas con el propósito de optimizarlas o limitar alteraciones. La interacción

dinámica entre los procesos cognitivos depende de la convergencia de múltiples factores. Los pacientes con hipotiroidismo congénito primario tienen menor desarrollo cognitivo y psicomotor comparados con los hermanos sanos o con grupos control, por lo que constituye un desafío para el sector salud.⁷⁻¹⁰

Para afrontar este reto, en nuestra institución se formó un grupo transfuncional integrado por un grupo de profesionales en el que participan de manera coordinada el Servicio de Endocrinología y el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, con profesionistas en diferentes áreas del conocimiento (médicos especialistas, neurobiólogos, terapeutas de neurodesarrollo, ingenieros del conocimiento, nutriólogos, trabajadores sociales, antropólogos, entre otros) que aportan ideas, conocimientos (explícitos y tácitos), conceptos, metodologías, experiencia e instrumentos para resolver un problema común de manera integral y donde cada uno puede realizar varias acciones.¹¹ Todos participan en el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes. El enfoque terapéutico tiene dos ejes nucleares: a) el tratamiento integral farmacológico-estilo de vida para mantener eutiroideo al paciente y b) la intervención temprana.

La intervención temprana se define como el conjunto de acciones de salud encaminadas a limitar los daños y prevenir las secuelas del desarrollo cognitivo en neonatos, lactantes y preescolares. El Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo diseñó como estrategia para la intervención temprana el Programa de Cuidado Integral del Niño, que comprende estimulación sistematizada y terapias cognitivas específicas para promover interacciones tempranas, experiencias de aprendizaje, relaciones de juego y exploración del medio;^{12,13} destaca el papel central del cuidador primario para fomentar el desarrollo del niño mediante el cuidado y la crianza.¹⁴

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la función cognitiva de niños con hipotiroidismo congénito primario como respuesta a un tratamiento integral transfuncional y explorar la relevancia de este enfoque terapéutico para cambiar la historia natural del hipotiroidismo congénito primario en edades preescolares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, longitudinal y ambilectivo de una cohorte de niños captados por el programa de tamiz neonatal con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo congénito primario antes de los tres meses de edad, y a quienes se evaluó el neurodesarrollo previo al inicio del tratamiento con levotiroxina. Los niños captados ingresaron al Programa de Cuidado Integral del Niño del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría (2003-2004). **Figura 1**

Criterios de inclusión: cohorte 2003-2004 de niños con hipotiroidismo congénito primario que forman parte de la población intervenida en el Programa de Cuidado Integral del Niño con tres evaluaciones con la escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI), en seguimiento por el Servicio de Endocrinología

y con expediente completo. Todos los pacientes cumplieron con los puntos señalados en el **Cuadro 1**.

Criterios de exclusión: niños que abandonaron el seguimiento en el Programa Cuidado Integral del Niño del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo (35 pacientes) y 3 pacientes con otro padecimiento que afecta el desarrollo neurológico (2 con epilepsia y 1 con hipoacusia profunda).

Criterios de eliminación: pacientes con dos o menos evaluaciones WPPSI (26 pacientes) y con expediente clínico incompleto para los datos del servicio de Endocrinología (somatometría, dosis, perfil tiroideo, etc.) (1 paciente).

Se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos de nuestra institución y del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo.

En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico y se obtuvo el perfil tiroideo (concentraciones bajas o normales de hormonas tiroideas totales y libres, así como de tiroglobulina con TSH alta mayor de 20 mUI/dL) y la gammagrafía tiroidea con tecnecio, que sirvió para dividir a los pacientes según su etiología: atiroxis (ausencia de tejido tiroideo funcional) y ectopia (tejido tiroideo por debajo de la lengua).¹⁵ Se inició el tratamiento con levotiroxina, y el seguimiento clínico y bioquímico cada dos meses durante los dos primeros años, cada 2-4 meses hasta los 4 años y, posteriormente, cada 6 meses con ajuste del tratamiento hormonal sustitutivo en cada consulta.

En cada consulta de endocrinología se realizó la somatometría (peso con báscula calibrada con precisión de 100 g y talla de decúbito hasta los dos años, posteriormente con estadímetro de pared Carpenter calibrado con variaciones de un milímetro para la talla de pie) y se calculó la

Cuadro 1. Calendario de evaluaciones y registro de variables

Medición	Tamiz neonatal	Diagnóstico de HCP	Edad en años de seguimiento					
			1	2	3	4	5	6
TSH	X	X	X	X	X	X	X	X
T4 total		X	X	X	X	X	X	X
T4 libre		X	X	X	X	X	X	X
T3 total		X	X	X	X	X	X	X
T3 libre		X	X	X	X	X	X	X
TGB		X						
LT4		X	X	X	X	X	X	X
Peso		X	X	X	X	X	X	X
Talla		X	X	X	X	X	X	X
Gammaograma [‡]		X					X	X
Radiografía ósea		X						
Seguimiento en Endocrinología [¶]			6	4	4	3	2	2
Valoración neurológica		X	X	X	X	X	X	X
Evaluación del neurodesarrollo ^{¶¶}		1	12	6	4	4	2	2
Intervención grupal			X	X	X	X	X	X
Intervención individual			X	X	X	X	X	X
Escolaridad					X	X	X	X
WPPSI						X	X	X
CSE			X					
HOME			X	X	X			
APCIN			X	X	X	X	X	X
PARMAT			X	X	X	X	X	X
ESCOL						X	X	X

‡ En pacientes con atirois se confirmó el diagnóstico a los 4 y 5 años de edad.

¶ Número de consultas por año.

¶¶ Número de valoraciones del neurodesarrollo.

puntuación z con los datos de la OMS utilizando el programa Growthchart.¹⁶ Se efectuó el interrogatorio dirigido, la exploración física completa y la revisión del perfil tiroideo; de acuerdo con el análisis se ajustó la dosis. La edad ósea al nacimiento se valoró con radiografías de rodilla, interpretadas por dos médicos, un radiólogo y un endocrinólogo pediatra ciegos de la condición del paciente, utilizando el método de Pyle y Hoerr,¹⁷ con el fin de identificar el inicio de la deficiencia del hipotiroidismo congénito primario intrauterino (núcleos de osificación distal de

fémur y proximal de tibia ausentes o menores al 50% del tamaño de la metáfisis), hipotiroidismo congénito primario extrauterino (núcleos de osificación distal de fémur y proximal de tibia presentes y mayores al 50% del tamaño de la metáfisis).^{18,19} Todos los perfiles tiroideos se determinaron por quimioluminiscencia [(IMMULITE 2000), coeficiente de variación 3-7%].

El personal del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo evaluó, simultáneamente, al paciente previo al inicio del tratamiento y lo in-

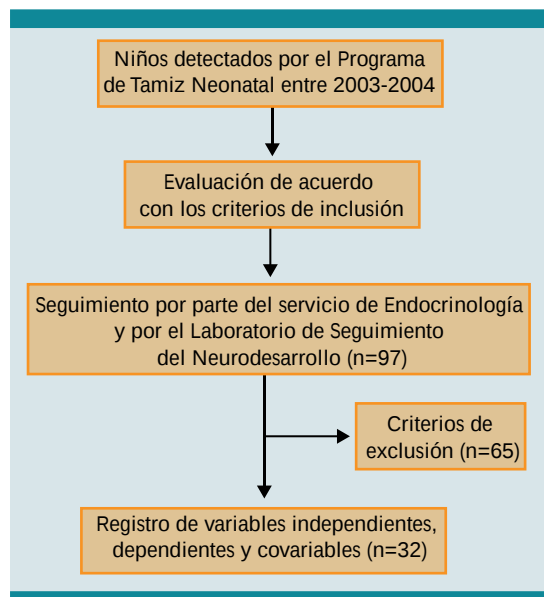


Figura 1. Flujograma del procedimiento de estudio.

gresó al Programa de Cuidado Integral del Niño. Se realizaron las valoraciones neurológicas y del desarrollo mensualmente los primeros doce meses de seguimiento, cada dos meses, de los 12-24 meses, cada tres meses de los 2-4 años y cada seis meses hasta los seis años. De acuerdo con la valoración del neurodesarrollo se diseñó e implementó la intervención con estimulación sistematizada y terapias específicas. Además, fue posible construir y validar las herramientas para valorar el impacto del programa en el trabajo en casa del cuidador primario.

La estimulación en el hogar: Se valoró mediante técnicas de observación y entrevista a los tres años con la Escala de Observación del Ambiente y el Entorno Familiar (HOME), la escala incluye las subescalas: responsividad, aceptación, organización, material de aprendizaje, involucramiento, variedad, y aspectos del medio ambiente físico. En población mexicana ya se validó la consistencia interna, validez predictiva y discriminante,²⁰ por esto en la actualidad es la prueba utilizada por grupos de investigación.^{21,22} Según el manual del instrumento se consideró

estimulación: alta 36-45 puntos, media 29-35 puntos y baja 0-28.

La condición socioeconómica: Se valoró a través de los indicadores sociodemográficos (nivel escolar, ocupación de los padres, número de integrantes por familia, ingreso mensual y porcentaje destinado a la alimentación con el instrumento diseñado en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo²³ denominado “Índice de Riesgo por Condición Socioeconómica” basado en la Cédula Socioeconómica del propio Instituto).²⁴ Se categorizó en NSE muy bajo 0-24, bajo 13-24 y medio 37 a 52 puntos.

La participación materna: Se evaluó desde la incorporación al programa y anualmente hasta los seis años con el “Registro en el programa de cuidado integral” basado en una guía de observación del cuidador durante las sesiones que evalúa el interés, motivación, conocimiento del niño y del programa. El Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo estableció la validez de contenido y predictiva del formato de registro de participación materna en investigaciones previas, con un coeficiente de variación interobservador menor de 7%.²⁵⁻²⁷ Se caracterizó en buena = 3 puntos, regular = 2 puntos y mala = 1 punto.

Índice global de escolaridad (IGE): Se registró la escolaridad, grado escolar cursado y tipo de escuela.²⁸⁻²⁹ Mediante la suma se obtuvo: IGE alto = 3 puntos, IGE medio = 2 puntos, IGE bajo = 1.

Coefficiente intelectual y procesos cognitivos: Se realizaron evaluaciones con la escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI), que es una de las pruebas más aplicadas en el ámbito internacional y América Latina, con índices de confiabilidad de .94, .93 y .96 para el coeficiente intelectual total, verbal y ejecutivo, respectivamente.³⁰ En este grupo de edad es el patrón de referencia en pruebas cognitivas.³¹

Los niños se evaluaron a los 4, 5 y 6 años de edad cronológica; se obtuvieron las puntuaciones directas y normalizadas para el coeficiente intelectual total, verbal y ejecutivo. Se investigaron tres procesos cognitivos: **1)** Atención visual selectiva (proceso que facilita el procesamiento de la información, selecciona los estímulos pertinentes para efectuar una determinada actividad sensorial, cognitiva o motora) con la subprueba *Casita de animales*. **2)** Memoria auditiva verbal (capacidad de retener y de reproducir material audio-verbal y auditivo-verbal) con la subprueba *Frases*. **3)** Conceptualización (proceso que permite procesar las representaciones mentales que guardan correspondencia con las categorías de cosas que existen en el mundo) con la subprueba Vocabulario.

Los índices de confiabilidad obtenidos en la validación de la prueba para estos tres procesos evaluados en este estudio son de .84, .87 y .77, respectivamente. Para analizar los procesos se calculó la edad escalar según los criterios del manual de WPPSI; es decir, se transformó la puntuación directa obtenida por su equivalente en edad de desarrollo y se obtuvo el porcentaje de logro para la edad cronológica. [(edad escalar/edad cronológica): < 0.9 retraso, 0.9 a 1.1 acorde y más de 1.1 adelantado].

Las características basales clínicas y sociodemográficas de los pacientes se dividieron por etiología porque en el nivel biológico la causa determina la concentración de hormonas tiroideas al diagnóstico y son factores pronóstico con grado de evidencia 1 a 5 y se reportaron por medio de estadística descriptiva. Con las categorías de las variables cualitativas se reportaron el número de casos y su porcentaje. Las variables cuantitativas se resumieron con la mediana y rango, debido a que no mostraron compatibilidad con el modelo normal en la mayor parte de las variables. Para la comparación de estas variables basales se utilizaron la prueba de χ^2 y la prueba no paramétrica suma de rangos de Wilcoxon.

Para el análisis de factores de riesgo y protectores se usó el análisis de regresión lineal múltiple multinivel con efectos mixtos, con ajuste del modelo por edad y sexo. Las bondades de este modelo permiten aprovechar los datos longitudinales. En un inicio se integraron en el modelo todas las variables biológicas, ambientales y de intervención integral; sin embargo, se fueron descartando una por una, las que no aportaban información al modelo de acuerdo con el valor de p. Se descartó la multicolinealidad entre las variables. Por último, se quedaron las variables biológicas: etiología del hipotiroidismo congénito primario (agenesia tiroidea-nódulo sublingual), la edad de inicio del tratamiento en días y dosis hormonal inicial, así como las variables ambientales: estimulación en el hogar evaluado por HOME, participación materna en el Programa de Cuidado Integral del Niño y nivel socioeconómico. El modelo se utilizó para establecer la asociación de estas variables con el coeficiente intelectual total y con cada uno de los procesos cognitivos evaluados (memoria auditiva, conceptualización y atención visual).

Para describir la evolución del desarrollo cognitivo se reportaron el número de casos y las categorías establecidas de acuerdo con Wechsler para los coeficientes intelectuales y para los procesos cognitivos utilizando el método de muestras repetidas. La determinación de los factores asociados con el desarrollo del niño se efectuó mediante el modelo multinivel de regresión lineal múltiple con efectos mixtos. Para obtener el modelo final se incluyeron al procedimiento de selección de variables de paso a paso hacia atrás (*backward stepwise procedure*) con base en el valor de p. Los estimadores de coeficiente de regresión se reportaron con intervalo de confianza y valor de p. Para todas las pruebas estadísticas la p menor de 0.05 se consideró significativa. Los parámetros estimados se expresaron con IC95%. La comprobación de normalidad en los modelos se estableció mediante predicción de los residuos estandarizados

y la prueba gráfica cuantil cuantil. Se utilizó el programa Stata/SE versión 12.1.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes (72% femeninos) con diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario. (**Cuadro 1**) El 53% de los pacientes tuvieron agenesia tiroidea y 47% nódulo sublingual. El hipotiroidismo congénito primario intrauterino, evidenciado por edad ósea retrasada, fue mayor en los pacientes con agenesia tiroidea (82 vs 53%). Al analizar por etiología no se encontraron diferencias significativas en crecimiento ni en estado nutricional. Los pacientes con agenesia tiroidea tuvieron al diagnóstico concentraciones de hormonas tiroideas (T_4 I, T_4 t, T_3 t, T_3 I) y de tiroglobulina más bajas, sin diferencias significativas en TSH comparadas con los pacientes con nódulo sublingual. El tratamiento se inició después de los 30 días de vida en 71% de los pacientes con agenesia tiroidea y en 80% de los que tenían nódulo sublingual. Todos los pacientes recibieron levotiroxina sódica con un rango de 11.3 a 15.8 μ g/kg/día. **Cuadro 2**

Características ambientales

Las características ambientales de las familias se estimaron, predominantemente, como clase media, con estimulación en el hogar alta y con participación materna regular. La distribución de estas tres variables fue muy similar según la causa del hipotiroidismo congénito primario.

Cuadro 3

Evolución cognitiva

A. Global

a. A los cuatro años

La distribución de los coeficientes intelectual verbal, ejecutivo y total clasificados de acuer-

Cuadro 2. Características basales de los pacientes por tipo de hipotiroidismo

Variable	AT (n = 17)	NSL (n = 15)	p
Edad ósea atrasada	14 (82%)	8 (53%)	0.074 [†]
Sexo femenino	14 (72%)	9 (60%)	0.194 [†]
Edad de inicio del tratamiento [días]	37 (15,93)	40 (5,65)	0.931 [†]
Inicio tardío del tratamiento [†]	12 (70%)	12 (80%)	0.539 [†]
Z de peso	-2.2 (-4.6, -1.0)	-2.4 (-4.5, -0.4)	0.098 [‡]
Z de talla	-1.7 (-3.8, -0.71)	-2.26 (-4.82, -0.2)	0.398 [‡]
TSH [mU/mL]	76 (8.2, 76)	76 (57.9, 76)	0.278 [‡]
T4T [μg/dL]	1.0 (1.0, 9.5)	3.8 (1.0, 12.9)	0.001 [‡]
T4L [ng/dL]	0.02 (0.02, 1.50)	0.70 (0.20, 1.10)	0.005 [‡]
T3T [ng/dL]	40 (40, 263)	155 (45,25)	<0.001 [‡]
T3L [pg/ mL]	1.2 (1.0, 8.5)	3.9 (1.0, 6.8)	0.002 [‡]
TG [ng/mL]	1.8 (0.05, 300)	185 (0.05, 300)	0.005 [‡]
LT4 [μg/kg/día]	14 (11.7, 15.8)	13.4 (11.3,15.3)	0.211 [‡]

Después de los 30 días de vida extra uterinal los resultados se expresan en % o mediana (mínimo-máximo); [†]: $p > \chi^2$, [‡]: $p > F$ cuadrado, AT atirois, NSL nódulo sublingual, TSH hormona estimulante de la tiroides. T4T: tiroxina total, tiroxina libre, T3T: triyodotironina total, T3L: triyodotironina libre, TG: tiroglobulina. LT4 Dosis inicial de levotiroxina.

do con Wechsler a los cuatro años, mostró que los pacientes con nódulo sublingual, independientemente de la edad de inicio del tratamiento, tienen un comportamiento muy diferente de los pacientes con agenesia tiroidea. **Cuadro 4**

Se encontró un cociente intelectual total bajo en 19% de los pacientes, todos con atirois de origen intrauterino e inicio tardío del tratamiento. En

Cuadro 3. Características ambientales por etiología del HCP durante el seguimiento

Característica	AT 17 (53%)	NSL 15 (47%)	p
Condición socioeconómica	18 (13, 29)	19 (13, 25)	0.922†
Muy baja	4 (24%)	2 (13%)	
Baja	11 (65%)	9 (60%)	
Media	2(12%)	4 (27%)	
Estimulación en el hogar (HOME)	38 (22, 43)	37 (29, 44)	0.355†
Baja	2(12%)		
Media	3(18%)	4(27%)	
Alta	12(71%)	11(73%)	
Participación materna	1.17 (1.1, 1.34)	1.18 (1.09, 1.51)	0.953†
Mala	4 (24%)	3(17%)	
Regular	6 (36%)	6(31%)	
Buena	7 (41%)	6(52%)	

AT: atirois, NSL: nódulo sublingual; los resultados se expresan con n (%) o mediana (mínimo-máximo); †= $p > \chi^2$.

pacientes con cociente intelectual total en deficiencia mental y limítrofe había mayor afectación en el coeficiente intelectual verbal mientras que en pacientes con coeficiente intelectual total normal torpe se expresó más en el cociente intelectual ejecutivo. **Figura 2**

El 31.2% de los pacientes tuvo un coeficiente intelectual total normal brillante o superior [con coeficiente intelectual ejecutivo más alto que el coeficiente intelectual verbal] con predominio en los pacientes con nódulo sublingual (46.6%) y solo en 17.6% de los pacientes con agenesia tiroidea. La edad ósea al diagnóstico estaba retrasada en 68.8% y con inicio temprano de tratamiento en 90% de los pacientes. Hubo asociación significativa con valores de hormonas tiroideas al diagnóstico ($p \leq 0.01$), al primero ($p = 0.02$), al sexto año de vida ($p = 0.03$), tipo de escuela ($p = 0.02$) e índice global de escolaridad ($p = 0.0044$).

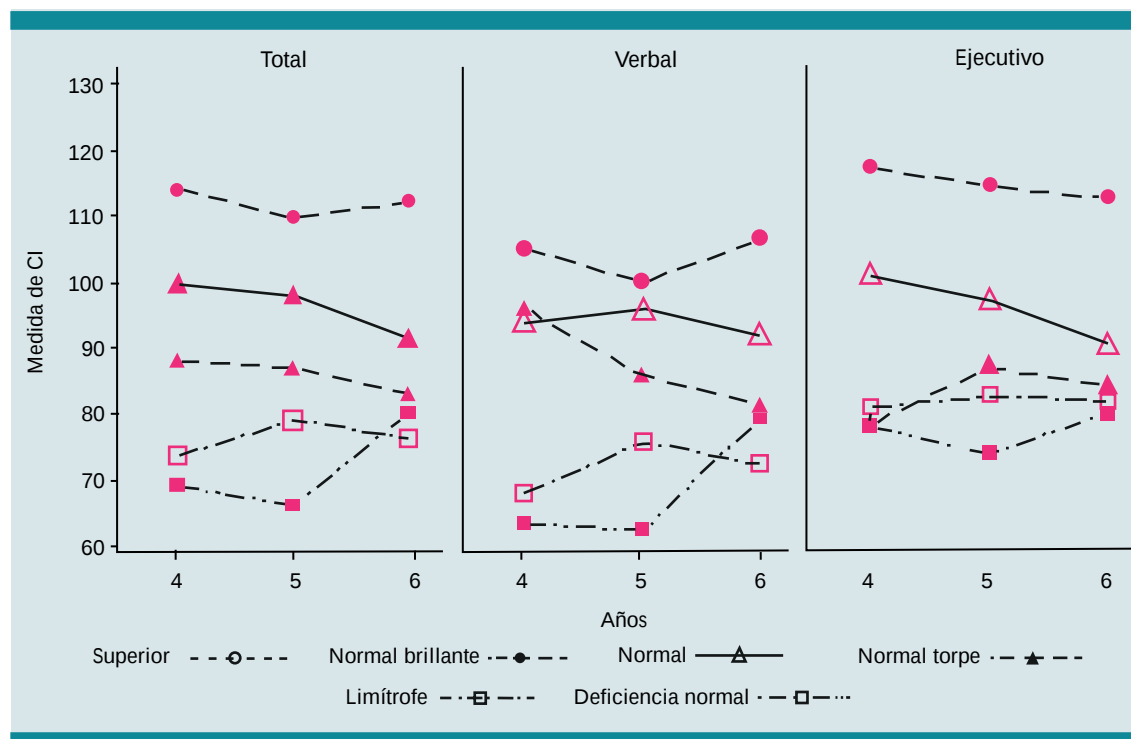


Figura 2. Trayectoria del coeficiente intelectual total, ejecutivo y verbal de los 4, 5 y 6 años en los pacientes con atirois. Se observa la tendencia de converger hacia los valores centrales.

Cuadro 4. Distribución de la clasificación diagnóstica del coeficiente intelectual total, verbal y ejecutivo

CI	4 años		5 años		6 años	
	AT (n=17)	NSL (n=15)	AT (n=17)	NSL (n=15)	AT (n=17)	NSL (n=15)
Verbal						
DM	2 (12%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0 %)	1 (6%)	0 (0 %)
LM	2 (12%)	0 (0%)	3 (18%)	0 (0 %)	2 (12%)	0 (0 %)
NT	0 (0%)	1 (7%)	1 (6%)	3 (20%)	4 (23%)	1 (7%)
N	12 (70%)	9 (60%)	11 (65%)	10 (67%)	8 (47%)	11 (73%)
NB	1 (6 %)	4 (27%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (12%)	3 (20%)
S	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ejecutivo						
DM	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
LM	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	3 (18%)	0 (0%)
NT	5 (30%)	0 (0%)	5 (29%)	1 (7%)	3 (18%)	0 (0%)
N	6 (35%)	7 (47%)	7 (41%)	6 (40%)	6 (35%)	8 (53%)
NB	4 (23%)	5 (33%)	3 (18%)	6 (40%)	4 (23%)	6 (40%)
S	1 (6%)	3 (20%)	1 (6%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (7%)
Total						
DM	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
LM	3 (18%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)
NT	2 (12%)	0 (0%)	3 (18%)	0 (0%)	6 (35%)	0 (0%)
N	8 (47%)	8 (53%)	9 (53%)	11 (73%)	6 (35%)	13 (87%)
NB	3 (18%)	6 (40%)	2 (12%)	2 (13%)	2 (12%)	2 (13%)
S	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)

CI : Coeficiente intelectual, DM: Deficiente mental, L: Limítrofe, NT: Normal torpe, N: Normal, NB: Normal brillante y S: superior. Los resultados se expresan en n (%).

b. Cinco y seis años

En atirois el porcentaje de pacientes con deficiencia mental y limítrofe se redujo de 17.6 a 11.7%; sin embargo, el número de pacientes con coeficiente intelectual total normal a los 4 años disminuyó de 47 a 23.5% debido al aumento del número de pacientes con coeficiente intelectual total normal torpe de 11.7 a 35.2%. Esto asociado significativamente con las concentraciones más bajas de hormonas tiroideas al diagnóstico

($p < 0.001$) y de manera marginal con TSH más alta ($p = 0.050$)

El porcentaje de pacientes con coeficiente intelectual total normal brillante y superior desciende de 31.2 a 12.5% (nódulo sublingual de 46.6 a 13.3% y en agenesia tiroidea de 17.6 a 11.7%). (**Figura 3**). Se asocia significativamente con valores más altos de hormonas tiroideas al diagnóstico ($p = 0.01$) durante el primero ($p = 0.02$), segundo ($p = 0.01$), tercero ($p = 0.01$) y sexto año de vida ($p = 0.03$) así como con participación materna ($p = 0.02$).

B. Procesos cognitivos (Cuadro 5 y Figura 4).**Atención selectiva visual**

A los cuatro años, 34.5% de los pacientes tenía edad escolar retrasada. Ésta es significativamente más frecuente en quienes padecen agenesia tiroidea de (52.9 vs 13.3%); a los 6 años disminuyó a 28.1%. En pacientes con nódulo sublingual la prevalencia de edad escolar adelantada fue más alta que en los pacientes con agenesia tiroidea (66.6 vs 17.6%); sin embargo, a los seis años solo en 20% continuó adelantada. Se asoció significativamente con hormonas tiroideas al diagnóstico ($p = 0.049$), y durante el primer año ($p = 0.018$) y con la participación materna ($p = 0.02$).

Memoria auditiva verbal

En este proceso la trayectoria a los seis años es inferida por el nivel a los cuatro años. En los pacientes con nódulo sublingual fue más frecuente el adelanto (20 vs 5.8%) y en atirois predominó la edad escolar retrasada (82.3 vs 66.6%). Se encontró asociación significativa con hormonas tiroideas al diagnóstico ($p = 0.005$) al

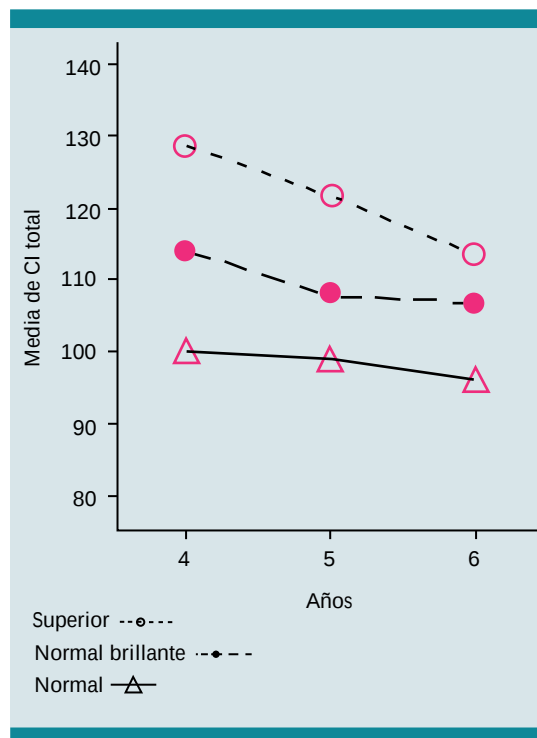


Figura 3. Trayectoria del coeficiente intelectual total de los pacientes con puntajes normal a superior a los 4, 5 y 6 años, incluyendo atirois y nódulo. Se observa la tendencia a descender con predominio en CIT superior.

Cuadro 5. Comportamiento de los procesos mentales de acuerdo con la edad escolar

Edad escolar	4 años		5 años		6 años	
Memoria auditiva	AT(n=17)	NSL(n=15)	AT(n=17)	NSL(n=15)	AT(n=17)	NSL(n=15)
Retrasada	14 (82%)	10 (67%)	13 (77%)	12 (80%)	14 (82%)	10 (67%)
Acorde	2 (12%)	2 (13%)	3 (18%)	2 (13%)	2 (13%)	2 (13%)
Adelantada	1 (6%)	3 (20%)	1 (6%)	1 (7%)	1 (6%)	3 (20%)
Atención visual						
Retraso	9 (53%)	2 (13%)	6 (35%)	2 (27%)	7 (41%)	2 (13%)
Acorde	5 (29%)	3 (20%)	10 (59%)	8 (53%)	10 (59%)	10 (67%)
Adelantada	3 (18%)	10 (67%)	1 (6%)	2 (20%)	0 (0%)	3 (20%)
Conceptualización						
Retraso	9 (53%)	5 (33%)	7 (41%)	5 (33%)	9 (53%)	5 (33%)
Acorde	8 (47%)	7 (47%)	8 (47%)	5 (33%)	7 (41%)	9 (60%)
Adelantada	0 (0%)	3 (20%)	2 (12%)	5 (33%)	1 (6%)	1 (6%)

AT: atirois, NSL: nódulo sublingual; los resultados se expresan en n (%).

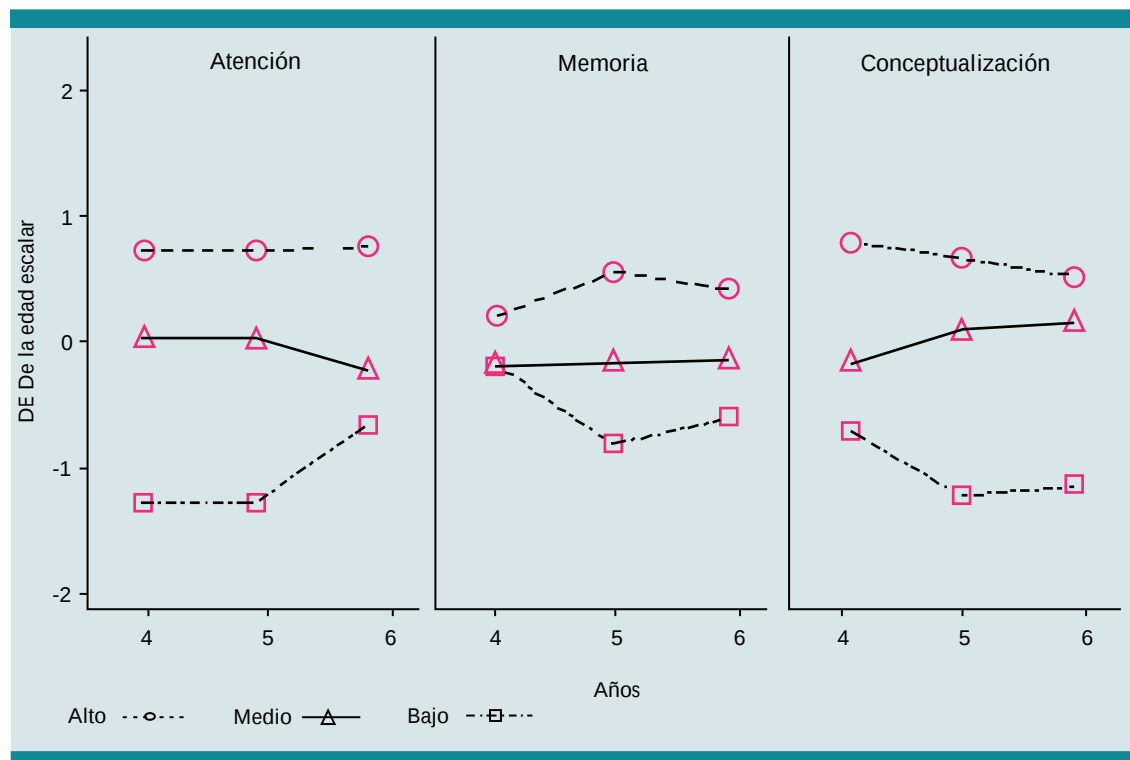


Figura 4. Trayectoria del desarrollo de los procesos cognitivos durante el seguimiento en todos los pacientes con puntuaciones estandarizadas en relación al CI total a los 4 años.

tercer año ($p=0.02$), al cuarto año ($p=0.003$) y grado escolar ($p=0.04$).

Conceptualización

A los 4 años se encontró 43.8% de pacientes con retraso en la conceptualización fue más frecuente en niños con agenesia tiroidea (52.9 vs 33.3%). A los seis años no se modificó el porcentaje de retraso, pero el patrón de recuperación fue ligeramente mayor en los pacientes con nódulo sublingual (33.3 vs 17.7%).

Las variables asociadas fueron: edad de inicio del tratamiento ($p = 0.01$), hormonas tiroideas al diagnóstico ($p = 0.03$), durante el primero ($p = 0.03$), cuarto ($p = 0.04$), quinto ($p = 0.04$) y sexto ($p = 0.007$) año, HOME ($p = 0.02$), CSE ($p = 0.06$), participación materna ($p = 0.01$) y el índice global de escolaridad ($p = 0.008$).

Factores de riesgo-protección

Con base en el modelo de regresión múltiple mixto se buscó la relación con factores demográficos, clínicos, bioquímicos, de crecimiento, farmacológicos y de intervención integral.

Global

En pacientes con etiología por atirois la mayor edad para iniciar el tratamiento y una dosis hormonal elevada, repercutieron negativamente en la puntuación del coeficiente intelectual, mientras que el mayor nivel de estimulación en el hogar, participación materna y condición socioeconómica favorecieron el incremento de los puntajes en el coeficiente intelectual.

La etiología por atirosis reduce 11.6 puntos, en comparación a la etiología por nódulo sublingual; la edad de inicio del tratamiento tardía reduce 0.35, es decir 10.5 puntos por mes de retraso. La dosis elevada de levotiroxina disminuye 1.5 puntos por cada incremento de $\mu\text{g/kg/día}$. En contraste, la alta estimulación en el hogar aumenta 0.50 en el coeficiente intelectual para cada incremento de una unidad de la calificación en el inventario HOME; es decir, un niño que se encuentra en el límite inferior de la categoría alta (36) ante el niño que se encuentra en la categoría baja (28), aventaja 4 puntos en el coeficiente intelectual total. **Cuadro 6**

Procesos

Memoria auditiva verbal

En memoria auditiva verbal la etiología por atirosis reduce la edad escalar 0.40 años en comparación con la etiología por nódulo sublingual, así como la edad de inicio del tratamiento tardía la disminuye 0.01 años; es decir, 0.3 años de edad escalar menor por cada mes de retraso en el inicio del tratamiento. **Cuadro 7a**

Conceptualización

Para este proceso, la etiología por atirosis reduce la edad escalar 0.33 años en comparación con la etiología por nódulo sublingual en tanto que la edad de inicio del tratamiento tardía disminuye la edad escalar 0.01 años; es decir, 0.3 años por cada mes de retraso en el inicio del tratamiento, en tanto que la participación materna aumenta la edad escalar 2.9 años. **Cuadro 7b**

Atención visual selectiva

En atención visual selectiva la etiología por atirosis reduce la edad escalar 0.50 años en comparación con la etiología por nódulo sublingual y la edad

Cuadro 6. Modelo de regresión lineal multinivel con efectos mixtos para el coeficiente intelectual total que se obtuvo por el procedimiento *back ward stepwise* con estimadores del coeficiente de regresión

Características	β	IC95%	$p > z $
Etiología [atirosis]	-11.6	[-15.8, -7.5]	0.000 [†]
Edad de inicio de tratamiento [días]	-0.35	[-.47, -.23]	0.000 [†]
Dosis hormonal inicial de LT4 [$\mu\text{g/kg/día}$]	-1.5	[-3.16, 0.08]	0.063 [‡]
Estimulación en el hogar HOME	0.50	[0.11, .89]	0.011 [†]
Participación materna (PCIN)	15.9	[-28.7, -3.0]	0.015 [†]
Condición socioeconómica	0.66	[.13, 1.19]	0.013 [†]
Constante	136.30	[102.63 169.96]	0.000

Modelo ajustado por edad y sexo, [†] relación significativa, [‡] relación marginal, β : coeficiente beta, IC95%: intervalo de confianza del 95%, $p > |z|$: valor de p de zeta.

Cuadro 7a. Modelo de regresión lineal multinivel con efectos mixtos para el proceso de memoria que se obtuvo por el procedimiento *back ward stepwise* con estimadores del coeficiente de regresión

Características	β	IC95%	$p > z $
Etiología [atirosis]	-0.40	[-0.71, -0.01]	0.040 [†]
Edad de inicio del tratamiento [días]	-0.01	[-0.02, -0.00]	0.029 [†]
Dosis hormonal inicial de LT4 [$\mu\text{g/kg/día}$]	-0.06	[-0.21, 0.08]	0.418
Estimulación en el hogar HOME	-0.00	[-0.03, 0.03]	0.976
Participación materna (PCIN)	0.70	[-1.8, 0.47]	0.244
Condición socioeconómica	0.02	[-0.02, 0.075]	0.306
Constante	2.86	[-0.296, 6.03]	0.076

Modelo ajustado por edad y sexo, [†] relación significativa, [‡] relación marginal, β : coeficiente beta, IC95%: intervalo de confianza del 95%, $p > |z|$: valor de p de zeta.

de inicio del tratamiento tardía disminuye la edad escalar 0.01 años; es decir, 0.3 años por cada mes

Cuadro 7b. Modelo de regresión lineal multinivel con efectos mixtos para el proceso de conceptualización que se obtuvo por el procedimiento *back ward stepwise* con estimadores del coeficiente de regresión

Características	β	IC95%	$p > z $
Etiología [atirosis]	-0.33	[-0.62, -0.03]	0.027 [†]
Edad de inicio del tratamiento [días]	-0.01	[-0.02, -0.00]	0.000 [†]
Dosis hormonal inicial de LT4 [$\mu\text{g/kg/día}$]	-0.07	[-0.19, 0.04]	0.232
Estimulación en el hogar HOME	0.01	[-0.00, 0.46]	0.197
Participación materna (PCIN)	2.9	[-4.2, 1.6]	0.010 [†]
Condición socioeconómica	0.01	[-0.02, 0.05]	0.471
Constante	4.9	[2.2, 7.5]	0.000

Modelo ajustado por edad y sexo, [†] relación significativa, [‡] relación marginal, β : coeficiente beta, IC95%: intervalo de confianza del 95%, $p > |z|$: valor de p de zeta.

de retraso en el inicio del tratamiento, mientras que la condición socioeconómica aumenta la edad escalar 0.06 años. **Cuadro 7c**

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio son una combinación de la evaluación basada en cuestionarios validados a nivel internacional y la evaluación experimental, que permitió integrar de una manera conjunta el neurodesarrollo de los pacientes con hipotiroidismo congénito primario. Se perdió más de 20 % de los pacientes, el principal motivo fue la frecuencia de sesiones en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo que deben asistir sobre todo en los primeros dos años y el rigor de tener las tres evaluaciones de WPPSI. Sin embargo, es lo suficientemente grande y consistente para demostrar resultados similares a lo reportado en la bibliografía.³²⁻³⁴

Contrario a lo reportado a nivel internacional,³⁵⁻³⁸ en este estudio hay una proporción elevada de

Cuadro 7c. Modelo de regresión lineal multinivel con efectos mixtos para el proceso de atención que se obtuvo por el procedimiento *back ward stepwise* con estimadores del coeficiente de regresión

Características	β	IC95%	$p > z $
Etiología [atirosis]	-0.50	[-.85, 0.14]	0.006 [†]
Edad de inicio de tratamiento [días]	-0.01	[-0.02, 0.00]	0.003 [†]
Dosis hormonal inicial de LT4 [$\mu\text{g/kg/día}$]	-0.04	[-0.18, 0.09]	0.574
Estimulación en el hogar HOME	0.22	[0.01, 0.05]	0.182
Participación materna (PCIN)	0.39	[-0.90, 1.6]	0.550
Condición socioeconómica	0.06	[0.15, 0.10]	0.010 [†]
_cons	-0.21	[-3.2, 2.8]	0.891

Modelo ajustado por edad y sexo, [†] relación significativa, [‡] relación marginal, β : coeficiente beta, IC95%: intervalo de confianza del 95%, $p > |z|$: valor de p de zeta.

casos de mayor riesgo (97%). Estos se caracterizan por retraso en la maduración ósea, inicio tardío del tratamiento y condición socioeconómica media-baja. Es decir, su perfil corresponde a lo reportado esencialmente para países en vías de desarrollo, a pesar de que los criterios diagnósticos en México son equiparables a los esquemas internacionales³⁹⁻⁴¹ y explica el por qué completaron el seguimiento en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo sólo la tercera parte de los pacientes.

Los resultados de la evolución del desarrollo cognitivo global de la población a los cuatro años se alinean con los criterios diagnósticos de normalidad en 81%, particularmente en todos los pacientes con nódulo sublingual aún con inicio tardío del tratamiento mientras que en agenesia tiroidea solo parte de los pacientes con inicio temprano del tratamiento, que coinciden con lo reportado en otros estudios.⁴²⁻⁴⁶ El éxito del tratamiento integral transfuncional es claro a los 4 años, con 31.2% de pacientes con

coeficiente intelectual total normal brillante o superior, incluso los pacientes con atirois con inicio temprano del tratamiento, lo que fortalece el logro del objetivo primario del Programa de Cuidado Integral del Niño del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, que es enviar al paciente con riesgo neurológico lo mejor posible al programa preescolar nacional. Sobresale el impacto del factor biológico en el hecho que 18.7% de los pacientes con agenesia tiroidea e inicio tardío del tratamiento tienen coeficiente intelectual total bajo (60-79), incluso con deficiencia mental (11.7%). La mayor afectación en los pacientes con atirois de origen intrauterino se explica por la menor concentración de hormonas tiroideas totales y libres por mayor tiempo (desde la etapa intrauterina hasta el momento del diagnóstico en la vida postnatal).

Un resultado conspicuo fue la evolución a los 5 y 6 años de edad, donde destaca el aumento de la proporción de casos con coeficientes bajos, sobre todo aumento de 11.7 a 35.2% de pacientes con coeficiente intelectual total normal torpe en atirois con inicio tardío del tratamiento. Sin embargo, el Programa de Cuidado Integral del Niño sigue protegiendo a todos los pacientes con nódulo sublingual y a los niños con agenesia tiroidea con inicio temprano de tratamiento, que permanecen dentro de la normalidad durante el seguimiento a los 5 y 6 años de edad. No obstante, el logro del programa de Cuidado Integral del Niño se minimiza a los 6 años. El porcentaje de pacientes con coeficiente intelectual total normal brillante y superior descende de 31.2 a 12.5% (nódulo sublingual de 46.6 a 13.3% y en agenesia tiroidea de 17.6 a 11.7%), lo que se atribuye a dos razones fundamentalmente: la primera al espaciar en el Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo el seguimiento trimestral a semestral a partir de los 4 años y la segunda relacionada con el insuficiente estímulo al potencial cognitivo que

ofrece el sistema educativo preescolar público nacional al que se insertaron la totalidad de niños de este estudio. Esto plantea la necesidad de continuar el seguimiento en el Laboratorio cada 3 meses hasta el ingreso a la primaria en aras de fortalecer el vínculo entre el hogar, la escuela y el programa de intervención temprana integral en los pacientes con hipotiroidismo congénito primario.

Este estudio es pionero en explorar las edades escalares de los procesos *memoria auditiva verbal*, *atención selectiva visual* y *conceptualización* evaluados a lo largo del seguimiento. Se muestra que estos estuvieron por debajo de la edad cronológica. Al incluir la edad escalar como medida de referencia del desarrollo de los procesos se obtuvo información más detallada que la reportada en estudios que hacen una evaluación monodimensional con las escalas específicas, como la de hitos del lenguaje temprano (ELM), Bayley (subescala lenguaje) y la Escala Árabe del lenguaje receptivo-expresivo.^{47,48} En las edades escalares el mayor retraso se observó en la subprueba de memoria verbal auditiva-frases conforme aumentó la edad, que coincide con el retraso reportado de este proceso en población con hipotiroidismo congénito primario.⁴⁹ Existe correlación entre el retraso en memoria auditiva verbal-frases y los coeficientes en el área del lenguaje del coeficiente intelectual bajo; esto permite insistir en que la memoria auditiva verbal es decisiva para el neurodesarrollo de los procesos cognitivos. El efecto global del hipotiroidismo congénito primario en el neurodesarrollo también se observa en las alteraciones en conceptualización-vocabulario,⁵⁰⁻⁵¹ además de identificar alteraciones en el proceso de atención selectiva visual.⁵² Esto coincide con lo reportado en población hipotiroidea por Pardo y otros autores.⁵³⁻⁵⁵ **Figura 4**

La multidimensionalidad de los procesos cognitivos emerge al analizar los factores de riesgo que aquí se identificaron como estadísticamente

significativos para el coeficiente intelectual: el hipotiroidismo por agenesia de tiroides, la edad tardía al inicio del tratamiento y la dosis hormonal alta (con una relación marginal). Como factores protectores se identifican la participación materna y una alta estimulación en el hogar. Esta última es consistentemente identificada como vector de cambio en el desarrollo de la inteligencia.⁵⁶ Un ambiente académico en el hogar influye de manera especial en el desarrollo intelectual temprano de los niños pequeños.^{57,58,59}

La multicolinealidad de los factores de riesgo, a nivel de procesos específicos en memoria verbal y la auditiva, conceptualización y atención selectiva se centró en la agenesia y la edad de inicio del tratamiento tardía. Los factores de protección para el proceso de conceptualización fueron la participación materna adecuada, mientras que para el proceso de atención visual selectiva se identificó la mejor condición socioeconómica. No encontramos factores de protección para la memoria verbal auditiva.

Durante la etapa postnatal, las anormalidades funcionales de la glándula tiroides inciden directamente en la migración neuronal, la diferenciación, mielinización y sinaptogénesis⁶⁰ que condicionan el retraso mental permanente, las anormalidades metabólicas, el retraso en el crecimiento y la maduración ósea. Esto convierte al hipotiroidismo congénito primario en una enfermedad catastrófica si no se establece el diagnóstico y tratamiento oportuno^{61,62} (evidente en nuestro estudio con incremento de pacientes con coeficiente intelectual bajo de 18.1 a 28.9%).

CONCLUSIONES

Nuestros resultados demuestran que la población de pacientes con hipotiroidismo congénito primario que llegaron al Servicio de Endocrinología y al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo tuvieron un diagnóstico e inicio de tratamiento integral inmediato, que

incluyó el tratamiento farmacológico y un programa de intervención temprana integral que favoreció que 71.8% de nuestra población tuviera un coeficiente intelectual normal a los 6 años de acuerdo con las estadísticas internacionales. Sin embargo, en México el tamiz neonatal a nivel nacional es heterogéneo^{63,64} y aún se reciben casos con diagnóstico tardío (75%), por lo que este trabajo insiste en la necesidad de fortalecer e impulsar en nuestro grupo el tamiz neonatal universal en México y plantea la necesidad de incorporar en el programa de cuidado integral del niño el seguimiento trimestral hasta los seis años y así reforzar la estimulación en el hogar, la educación preescolar y favorecer su éxito escolar. Esto para garantizar que toda la población infantil alcance su máximo potencial intelectual.

La investigación reveló la complejidad de los procesos cognitivos y la emergencia de nuevas asociaciones, además de las ya conocidas como: la etiología ($p = 0.006$) y la edad de inicio de tratamiento tardío ($p < 0.001$) considerados factores de riesgo. El análisis de los procesos abre la perspectiva para fortalecer y ampliar el diagnóstico oportuno, ofrecer una evaluación integral del desarrollo cognitivo en combinación con las condiciones psicosociales en que se desenvuelve el niño. Se identificaron los factores de protección propicios para considerar un enfoque terapéutico integral dirigido a la rehabilitación cognitiva temprana.

REFERENCIAS

1. Rovet J. Congenital Hypothyroidism: An Analysis of Persisting Deficits and Associated Factors. *Child Neuropsychol.* 2002;8(3):150-162.
2. Bhattacharya A, Congenital Hypothyroidism and Developmental Difficulties. *General Medicine: Open Access.* 2013;01(01):11-13.
3. Kempers M, Van der Sluijs Veer L, Van der Sanden N, et al. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in The Netherlands: Cognitive and motor outcome at 10 years of Age. *Int J Clin Endocrinol Meta.* 2007;92(3):919-924.

4. Weber G, Mora S, Prina C, et al. Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroid children. *Neurological Sciences*, 2000; 21(5):307-314.
5. Matute E. Tendencias actuales de las neurociencias cognitivas. México: El Manual Moderno, 2012.
6. Ardila A, Roselli M. Neuropsicología Clínica. México: El Manual Moderno, 2007.
7. Lane L, Cheetham T. Congenital hypothyroidism –what's new? *J Paediatr Child Health*. 2015;25(7):302-307.
8. Vela AM, Gamboa CS, Pérez AM, y col. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Públ. Méx*. 2004;46(2):141-148.
9. La Franchi S. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(10):2959-2967.
10. American Academy of Pediatrics, Update of Newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. AAP. 2006; 117(6):2290-2303.
11. Altamirano M, Olivé L, Altamirano N, Garduño J. Valores y virtudes en medicina. México: Corinter; 59-70.
12. Sánchez C. Evaluación del neurodesarrollo infantil de 0 a 6 años. Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo. México: Instituto Nacional de Pediatría-Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco; 2010.
13. Sánchez C, Rivera R, Figueroa M. Promoción del desarrollo infantil temprano: orientaciones y estrategias. México: Editores de Textos Mexicanos, 2009.
14. Rivera R, Figueroa M, Soto C, Soto F, Sánchez C. Interacción madre-hijo durante la alimentación en niños con hipotiroidismo congénito. *Enf Neurol (Mex)*. 2014; 13 (2): 64-69.
15. Sánchez C, Calzada R, Altamirano N, y col. Hipotiroidismo congénito. Manifestaciones clínicas en niños menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr*. 2006; 27(6): 272-279.
16. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Expert Committee Report. WHO Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
17. Pyle S, Hoerr N. Radiographic atlas of skeletal development of the knee: a standard of reference. Springfield: Charles C. Thomas, 1955.
18. García M, Calzada R, Pérez R, et al. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: differences between athyreosis vs ectopia and delayed vs normal bone age. *JPEM*. 2000;13: 63-69.
19. Calzada R, Gómez V, Rivera H, y col. Utilidad y limitaciones del tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2017;4:89-101.
20. Rivera R, Figueroa M, Soler K, y col. Experiencia de la aplicación y criterios para la interpretación de dos versiones del Inventario HOME para infantes de 0 a 3 años de vida. *Salud Mental*. 2010;33:57-66.
21. Bradley RH, Caldwell BM. 174 children: a study of the relationship between home environment and cognitive development during the first 5 years. In: Gottfried A W (ed). *Home Environment and Early Cognitive Development*. Orlando: Edit. Academic Press; 1984:5-56.
22. Salcedo MZ, Caraveo ME, Martínez JA y col. Caracterización del ambiente en el hogar de niños de la Ciudad de México. *Plast & Rest Neurol* 2006;5 (1): 30-40.
23. Rodríguez M, Sánchez C. Neurodesarrollo en los dos primeros años de vida en niños con hipotiroidismo congénito detectados por tamiz metabólico, tratamiento hormonal reconstitutivo y estimulación sistematizada. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco; 2004.
24. Aguilar MMC, Fernández GX, Luna GG, y col. Cédula socioeconómica comparada con estudio social. Análisis en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Méx*. 2001; 22(2):118-21.
25. Vicente HV. Participación materna y su relación con el desarrollo integral del niño con hipotiroidismo congénito en un programa de intervención temprana. Tesis de Maestría en Rehabilitación Neurológica. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, 2006.
26. Velázquez FN. Validación de contenido del "Registro de la Participación Materna" en la sesión de grupo de Cuidado Integral. Tesis de Maestría en Rehabilitación Neurológica. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco; 2012.
27. Nicolás CE. Relación entre participación materna, estimulación en el hogar y desarrollo cognitivo del niño con hipotiroidismo congénito. Tesis de Maestría en Rehabilitación Neurológica. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. 2008.
28. Torrices CM. Evaluación de la noción elemental del número natural y de la lengua escrita en niños de 4 a 6 años de edad con hipotiroidismo congénito. Tesis de Maestría en Rehabilitación Neurológica. División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco; 2011.
29. Sosa CP. Factores de riesgo y factores de protección en el desarrollo de niños con hipotiroidismo congénito en edad escolar. Estudio de casos. Tesis de Maestría en Rehabilitación Neurológica, División de Ciencias Biológicas y de la Salud. México: Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco; 2013.
30. Wechsler D. Escala Wechsler de inteligencia para niños en edad preescolar y primaria. WPPSI. Buenos Aires: Paidós, 1980.
31. Esquivel AF, Heredia y Gómez-Maqueo. Psicodiagnóstico clínico del niño. 3a ed. México: El Manual Moderno, 2006; X, 226 p. il. 28 cm.
32. Weber G, Mora S, Prina Cerai L, Siragusa V, et al. Cognitive function and neurophysiological evaluation in early-treated hypothyroidism children. *Neurological Sciences*. 2000; 21(5):307-314.

33. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: Long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65:242-8.
34. Romero JB, Palacios GC, Gómez N, Silva A, Fabela JH. Intelligence quotient related with congenital hypothyroidism etiology. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49:179-83.
35. Rodríguez A, Ruidobro B, Dulín E, Rodríguez M. Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito. *Rev Esp Endocrinol*. 2014; 5 (2):10-32.
36. Becerra FC. Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 Supl (1): 96-102.
37. Vela M, Gamboa S, Pérez M, et al. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Públ. Méx*. 2004;46(2):141-148.
38. Castilla M. Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016;72(2):140-48.
39. Desai M. Congenital hypothyroidism: Screening dilemma. *Indian J of Endocrinol and Metab*. 2012;16(Suppl 2):153-55.
40. Heather N, Hoffman P, et al. Evaluation of the revised New Zealand national newborn screening protocol for congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Mar;86(3):431-37.
41. Atilla Büyükgebiz. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(Suppl 1):8-12.
42. Arenz, S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner, M, et al. Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. *Acta Paediatr Suppl*. 2008;97(4):447-450.
43. Aijaz N, Flaherty E, Preston T, Bracken S, Lane A, Wilson T. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or of thyroxine. *BMC Endocrine Disorders*. 2006;6(1).
44. KikE, Noczyńska A. Evaluation of mental development of children with congenital hypothyroidism detected in screening test-personal observations. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2010;6(2):100-8.
45. Tillotson S, Fuggle P, Smith I, et al. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ*. 1994;309(6952):440-4.
46. Huo K, Zhang Z, Zhao, D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocrine Jour*. 2011;58(5):355-61.
47. Vander SluijsVeer L, Kempers M, Maurice L, et al. Health related quality of life and self-worth in 10 year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2012;6(1):32.
48. Soliman H, Abdel A, Abdel Hamid A, Mahmoud H. Language profile in congenital hypothyroid children receiving replacement therapy. *Folia Phoniatr Logop*. 2016;68(2):67-72.
49. Wheeler S, Mc Lelland V, Sheard E, et al. Hippocampal functioning and verbal associative memory in adolescents with congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol*. 2015;(6):49-56.
50. Gejão M, Ferreira A, Silva G, et al. Communicative and psycholinguistic abilities in children with phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *JAppl Oral Sci*. 2009;17:69-75.
51. Barby M, Dassié M, Behlau M, et al. Alteraciones fonológicas en niños con hipotiroidismo congénito: revisión crítica de la literatura. 2014 *Rev. CEFAC*. 16(6):2006-10.
52. Rovet J. Long-term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence. *Acta Paediatr Suppl*. 2007;(88):88-95.
53. Wheeler S, Rovet J. Reduced hippocampal volumes in adolescents with congenital hypothyroidism reflect early loss of thyroid hormone and predict subsequent memory performance. *Neuroimage*. 2007;36(1):1197.
54. Anastácio-Pessan FL, Lamônica DAC. Congenital hypothyroidism: influence for language and behavior al skills: study review. *Cefac*. 2014 Nov-Dez; 16(6):1990-96.
55. Pardo M, Musso M, Keselman A, et al. Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(1):12-17.
56. Sattler J, Hoge R. Evaluación infantil. 1a ed. México: El Manual Moderno, 2012.
57. Andrade A, Santos D, Bastos A, et al. Family environment and child's cognitive development: an epidemiological approach. *Rev. Saude Publica* 2005; 39:606-11.
58. Rivera R, Figueroa M, Soler K, y col. Experiencia de la aplicación y criterios para la interpretación de dos versiones del Inventario HOME para infantes de 0 a 3 años de vida. *Salud Ment* 2010;(33):57-66.
59. Osorio E, Torres L, Hernández M, y col. Estimulación en el hogar y desarrollo motor en niños mexicanos de 36 meses. *Salud Públ Mex* 2010;52:14-22.
60. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2010;315:19-26.
61. Secretaría de Salud. Tamiz neonatal. Detección y tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito. Lineamiento técnico. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2007.
62. Dorantes A, Martínez C, Guzmán A. Endocrinología clínica. 4ª ed. México: El Manual Moderno; 2012.
63. Vela M, Ibarra I, Rodríguez G, y col. Optimización del tiempo de diagnóstico del hipotiroidismo congénito en el Estado de Tabasco, México. *Salud en Tabasco*, 2009; Ene-Abr: 823-27.
64. Velázquez A, Loera A, Aguirre B, y col. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Públ Méx*, 1994;36(3):249-56.