

Neurodesarrollo en infantes con antecedente de hipotiroidismo congénito

GABRIELA ARREOLA-RAMÍREZ,^a RENÉ HUMBERTO BARRERA- REYES,^b
 ROSALÍA JIMÉNEZ-QUIROZ,^c MARÍA AURORA RAMÍREZ TORRES,^d
 ENRIQUE SEGURA-CERVANTES,^e MARTHA LUCÍA GRANADOS-CEPEDA,^f
 MAYRA NORMA RAMÍREZ-VARGAS,^g MARÍA DEL PILAR MEZA-RODRÍGUEZ^h

RESUMEN

Introducción: Los estudios de seguimiento de infantes con hipotiroidismo congénito con tratamiento temprano, muestran que no existen diferencias con respecto al coeficiente intelectual que se encuentra en la población general.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo. Veinticuatro hipotiroideos fueron detectados a través del Programa de Tamiz Neonatal y comparados con un grupo testigo. Los recién nacidos fueron valorados entre los seis meses y los siete años de edad mediante el índice de desarrollo (ID) de Bayley, el coeficiente intelectuales (CI) de Terman Merril y la prueba Hiskey Nebraska para detectar infantes con hipoacusia.

Resultados: Dieciocho infantes hipotiroideos mostraron CI o ID normal o alto. Uno con ID de Bayley por abajo del promedio, dos con CI por abajo del promedio y uno con hipoacusia y capacidad de aprendizaje baja. No se encontraron diferencias con respecto al grupo control. El uso de ototóxicos, prematurowe y hiperbilirrubinemia, fueron las causas que explicaron los coeficientes bajos entre los hipotiroideos y el grupo control.

Conclusiones: El CI y el ID en el grupo de hipotiroidismo tratado tempranamente no difirió con los resultados del grupo testigo.

PALABRAS GUÍA: Neurodesarrollo, hipotiroidismo congénito, tamiz neonatal, prematurowe.

INTRODUCCIÓN

En México el hipotiroidismo congénito (HC) es un problema de salud pública que tiene una incidencia nacional que va de 1:1,951 a 1:2,458 nacidos vivos. El

HC es la segunda enfermedad endocrina, después de la diabetes mellitus, que puede producir retraso mental, pero que en la actualidad es prevenible.¹⁻⁴ Por ello, la Secretaría de Salud desde 1988 emitió la

^a Médica Pediatra Neonatóloga, adscrita al Departamento de Seguimiento Pediátrico.

^b Médico Pediatra Neonatólogo, Jefe del Departamento de Seguimiento Pediátrico.

^c Lic. en Psicología, adscrita al Departamento de Seguimiento Pediátrico.

^d Pediatra Endocrinóloga, adscrita al Departamento de Endocrinología.

^e Médico Pediatra Infectólogo, adscrito al Departamento de Infectología e Inmunología.

^f Médica Pediatra Neonatóloga, adscrita a la Unidad de Cuidados Inmediatos del Recién Nacido y Coordinadora del Programa de Tamiz Neonatal INPer.

^g Médica en Comunicación Humana, adscrita al Departamento de Seguimiento Pediátrico.

^h Psicóloga Clínica, adscrita al Departamento de Psicología.

Correspondencia:

Dra. Gabriela Arreola Ramírez

Departamento de Seguimiento Pediátrico, Instituto Nacional de Perinatología,

Montes Urales 800, Lomas de Virreyes, 11000, México, D. F.

Correo electrónico: gabrielaarreola@hotmail.com

Recibido: 21 de enero de 2006.

Aceptado: 15 de febrero de 2006.



normal técnica que hace obligatorio el tamizaje neonatal para la prevención del retraso mental en todos los recién nacidos.⁵ Este programa inició en el Instituto Nacional de Perinatología en el año de 1986. Sin embargo, a partir de 1990 se lleva a cabo como un programa regular, lo que ha permitido incrementar la cobertura, entre los años de 1999 y 2001, de 73 a 98.8%.^{6,7}

Las hormonas tiroideas son indispensables para el desarrollo cerebral desde las etapas tempranas del desarrollo, ya que intervienen en la neurogénesis, migración neuronal, formación de axones y dendritas, sinaptogénesis, mielinización y regulación de neurotransmisores específicos.^{8,9}

La ausencia o insuficiencia de hormonas tiroideas en cualquier periodo de la gestación y durante el primer año de vida, ocasiona la aparición de alteraciones en la conducción y en la transmisión neural. El HC es considerado como una de las alteraciones mayores de mielinización en la infancia.^{8,9}

En la era pretamizaje, los informes referentes al neurodesarrollo de infantes con HC documentaban la presencia de secuelas graves, como el retraso mental, y mostraban una relación inversa entre la edad de inicio del tratamiento y el resultado de las pruebas psicométricas.¹⁰

El objetivo final de los programas de tamizaje es la búsqueda de la excelencia en el desarrollo neurológico de los recién nacidos. Gracias a estos programas los estudios actuales coinciden en que el retraso mental ha sido virtualmente eliminado y se ha encontrado una mejoría significativa del funcionamiento intelectual de los infantes.¹¹⁻¹³

Algunos autores informan que en niños de cinco años de edad no se han encontrado diferencias en el coeficiente intelectual (CI) ni en el aprovechamiento escolar de aquellos que iniciaron el tratamiento temprano, con respecto a la población general. La mayoría de los autores coinciden que el desarrollo psicomotor en hipotiroideos poco graves o moderados, tiene un estado equivalente al que se encuentra en niños sanos normales hasta la edad de 10-12 años, en estudios controlados por edad, sexo y escolaridad.¹⁴⁻¹⁶

Sin embargo, otros autores que han conducido investigaciones exhaustivas en la evaluación del infante hipotiroideo y han aplicado pruebas computarizadas para valorar la atención en forma sostenida, han logrado detectar problemas subclínicos.¹⁷ Rovet coincide con otros autores, en

considerar que el hipotiroideo severo tiene una morbilidad reducida, pero a largo plazo, se informa de la existencia de dificultades en la función cognitiva, la habilidad visual-espacial, la habilidad motora fina, el lenguaje, la atención, la memoria y la discriminación auditiva, con una diferencia de hasta 13 puntos por abajo del CI, lo que pone en riesgo de que un infante quede con un coeficiente menor de dos desviaciones estándar de la media de referencia. Lo anterior generalmente es secundario a una disfunción que puede afectar áreas específicas del cerebro, como: la región parietal posterior responsable de la localización espacial; los lóbulos inferotemporales, que tienen que ver con la identificación de objetos; el núcleo caudado relacionado con la atención; y el hipocampo con la memoria también se reporta, con un incremento en el riesgo de daño auditivo.^{9,16,18-21}

Los infantes con mayor riesgo de tener una disfunción subclínica o evidente, son aquellos con agenesia de la tiroides,^{8,9} retraso en la maduración ósea al momento del diagnóstico,^{8,22,23} o bien, que tengan concentraciones de tiroxina (antes de iniciar el tratamiento) menores a 43 nmL/L.²⁴ También se encuentran en riesgo los infantes que reciben una dosis inicial de levotiroxina, menor a 8 µg/kg/día, o que tengan un mal control endocrinológico durante el primer año de vida.^{8,9,22}

El objetivo del presente estudio fue evaluar el coeficiente intelectual (CI) y el índice de desarrollo (ID) de infantes con HC, diagnosticados entre enero de 1997 a diciembre de 2003, en una institución de tercer nivel de atención, a través del Programa de Tamiz Neonatal, tratados por el Servicio de Endocrinología, y referidos posteriormente al Programa de Seguimiento Pediátrico.

La hipótesis planteada consistió en considerar que el coeficiente intelectual y el índice de desarrollo mental y psicomotriz de los niños con diagnóstico de HC que recibieron tratamiento temprano con levotiroxina, eran iguales a los del grupo testigo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio de cohorte retrospectiva, en donde se evaluaron 24 infantes detectados a través del Programa de Tamiz Neonatal, a quienes se les realizó una determinación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) por el método de ensayo inmunoenzimático (ELISA), utilizando dos productos comerciales, de acuerdo con lo previsto

por la Coordinación Nacional del Programa: de 1997 a 1999, ICN Pharmaceuticals Inc y de 2000 a 2003, Labsystems Oy.

Se consideró como caso probable de hipotiroidismo congénito, cuando en un RN se encontraban niveles > 20 mUI/mL y > 10 mUI/mL, respectivamente.^{25,26} El control de calidad externo fue supervisado por la Coordinación Nacional del Programa de Tamiz Neonatal, de la Secretaría de Salud y por los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta.²⁷

El diagnóstico de HC se confirmó mediante pruebas de laboratorio y gabinete como perfil tiroideo y gammagrafía tiroidea. Se evaluó el ID mental y psicomotriz mediante la escala de Bayley II²⁸ en menores de dos años con seis meses. Se consideró normal una calificación de 84-116 puntos, óptimo arriba de 116 puntos y bajo cuando fue menor de 84 puntos.

En niños mayores de tres años se valoró el CI mediante la escala de inteligencia Stanford Binet de Terman Merrill.²⁹ Se consideró un nivel promedio, una calificación de 89-110 puntos; alto sobre el promedio, 111-120 puntos; superior, de 121 a 131 puntos; y muy superior, con 132 puntos o más. El nivel bajo promedio fue 79-88 puntos, lento aprendizaje 68-78 puntos, y retardo mental menos de 67 puntos.

A los niños hipoacúsicos se les aplicó la valoración de Hiskey Nebraska,³⁰ considerándose una capacidad de aprendizaje (CA) normal, mayor a 90 puntos en relación con la edad mental media del infante. Las evaluaciones fueron realizadas por personal del servicio, previamente estandarizado. Las edades de valoración fueron entre los seis meses y los siete años de edad.

Se asignaron testigos de acuerdo con el peso, edad gestacional, año de nacimiento, que la madre no

tuviera patología tiroidea, ni hubiera antecedentes de malformaciones congénitas. Para el análisis se consideró el tipo de HC (agenesia vs. otro tipo de hipotiroidismo) y la dosis inicial de levotiroxina al momento de realizar el diagnóstico (< 8 µg/kg/día vs. ≥ 8 µg/kg/día). El control endocrinológico durante el primer año de vida se evaluó con base en la elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) mayor a 15 mUI/mL, al menos en dos determinaciones o haber cursado en al menos una determinación de laboratorio con hipotiroxinemia: niveles de T 4 libre < 8 pmol/L o 0.8 ng/dL.

Para el análisis estadístico se calcularon medidas de tendencia central y se compararon los promedios con el grupo control, mediante la prueba de t de Student. Se realizó una prueba exacta de Fisher y un análisis de conglomerados jerárquico, mediante el paquete estadístico para ciencias sociales, *SPSS para Windows* versión 11.

RESULTADOS

En el periodo de 1997 al 2003, se detectaron 29 infantes con HC en el INPer. En la tabla 1 se muestran los casos y la tasa por 1,000 recién nacidos (RN) en el Instituto Nacional de Perinatología. La tasa más alta fue de 1:700 en el año de 1997 y la más baja de 1:5,665 RN, en 2002. Cuatro infantes no fueron incluidos en el seguimiento neurológico porque fueron referidos a otra institución y uno más falleció antes de realizársele las pruebas confirmatorias.

Se evaluaron 24 infantes hipotiroides y 24 controles. Cinco prematuros y 19 de término. El peso promedio fue de 2,695 g \pm 818, la edad gestacional de 38.2 \pm 2.7 semanas y el promedio de días de hospitalización fue de 9.3 (2-54). No se encontraron

Tabla 1
Incidencia institucional de casos de hipotiroidismo congénito detectados por el Programa de Tamiz Neonatal, 1997-2003

Año	RN vivos	No. muestras	%	Casos	Tasa
1997	5303	4,900	92.4	7	1:700
1998	4646	4349	93.6	5	1:870
1999	4919	4844	98.4	4	1:1 211
2000	5009	4894	97.7	3	1:1 631
2001	5137	5010	97.7	4	1:1 255
2002	5750	5665	97.7	1	1:5 665
2003	5541	5448	98.8	5	1:1 090

Fuente: Granados Cepeda ML. Comité de Tamiz Neonatal (COTAN-INOer). Departamento de Análisis y bioestadística.



Tabla 2
Características de la población

	Hipotiroidismo N = 24	Control N = 24	p (t Student)
Prematuros	5 (20.8%)	5 (20.8%)	
Término	19 (79.1%)	19 (79.1%)	
Peso	2969 ± 818	2971 ± 626	0.9
Edad gestacional	38.1 ± 2.7	38.1 ± 2.3	0.87
Días hospitalización	9.3 (2-54)	9.12 (2-65)	

Tabla 3
Coeficiente intelectual, índice de desarrollo y capacidad de aprendizaje de infantes hipotiroideos tratados con levotiroxina

CI / ID /CA	Hipotiroidismo N = 24 (%)	Testigo N = 24 (%)	p*
Bajo	4 (16.6)	3 (12.5)	NS
Normal	18 (75.0)	20 (83.3)	
Alto	2 (8.3)	1 (4.1)	

* Prueba exacta de Fisher.

CI: Coeficiente intelectual; ID: Índice de desarrollo; CA: Capacidad de aprendizaje.

Bajo: Terman Merrill < 89; Bayley II < 84.

Medio: Terman Merrill 89-110; Bayley II 84-116.

Alto: Terman Merrill > 110; Bayley II > 116.

diferencias significativas respecto al grupo control (Tabla 2).

Trece de los RN fueron del sexo femenino y 11 masculino. Las edades de valoración fueron entre los seis meses y los siete años de edad. La etiología del hipotiroidismo fue la siguiente: 11 con agenesia de tiroides, cuatro con tiroide ectópica y nueve con hipotiroidismo transitorio. La edad promedio de inicio de tratamiento fue de 18 ± 3.6 días, con un intervalo entre 12 a 28 días y la dosis inicial de levotiroxina promedio fue de $9.2 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, con un intervalo de 5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Respecto a la morbilidad materna: tres fueron hipertiroides, una hipotiroidea, ocho tuvieron infección (cervicovaginitis y/o infección de vías urinarias), seis con preeclampsia, tres diabéticas y tres estaban sanas. Las principales causas de morbilidad neonatal fueron: cinco con hiperbilirrubinemia, cuatro con apneas, cinco con infección (sepsis y/o neumonía), tres con retraso en el crecimiento intrauterino, tres con hipoglicemia, dos

con displasia broncopulmonar y uno con hipertensión pulmonar persistente del RN.

En la tabla 3, se presentan los resultados de la evaluación del CI, ID y CA. En el grupo de infantes hipotiroideos: cuatro resultaron por abajo del promedio, 18 dentro del resultado promedio y dos con resultado alto. En este grupo destacó un infante con hipoacusia profunda, capacidad de aprendizaje baja, que usaba auxiliares y que recibió terapia del lenguaje hasta lograr la oralización.

En el grupo testigo, tres con ID o CI por debajo del promedio. Veinte con resultado medio y uno con resultado alto. Ninguno tuvo hipoacusia. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los coeficientes de ambos grupos. Los infantes afectados en el grupo de hipotiroidismo fueron dos prematuros y dos de término; mientras que en el grupo control, uno prematuro y dos de término.

Respecto a la etiología del HC, en los infantes con agenesia de tiroides se encontraron: uno con CI por

Tabla 4
Coeficiente de inteligencia e índice de desarrollo de acuerdo con etiología del hipotiroidismo, dosis inicial y control endocrinológico

	Normal	Bajo	p*
Agenesia de tiroides	10 (41.6)	1 (4.16)	0.59
Otro tipo de HC	10 (41.6)	3 (12.5)	
Control	21 (87.5%)	3 (12.5)	
Dosis menor a 8 µg/kg/día	7 (29.1%)	0 (0%)	0.28
Más de dos detecciones de TSH > 15 mU/L o hipotiroxinemia	5 (20.8)	1 (4.1%)	1.0

* Prueba exacta de Fisher.

Tabla 5
Análisis de conglomerados para predicción de CI o ID por abajo del promedio

VARIABLES DE AGRUPACIÓN	HIPOTIROIDISMO	TESTIGO	DISTANCIA DE CENTROS
Ototóxicos	5	1	4.46 p < 0.001
Hiperbilirrubinemia	5	3	4.05 p < 0.001
Prematurez	5	5	3.65 p < 0.001

abajo del nivel normal, uno con otro tipo de hipotiroidismo y en el grupo de otro tipo de HC, tres infantes con CI bajo ($p = 0.59$) (Tabla 4).

Se compararon aquellos que recibieron dosis inicial menor a 8 µg/kg/día de levotiroxina vs. ≥ 8 µg/kg/día, en función del coeficiente o del índice de Terman Merril. Se encontraron cuatro por abajo del promedio que recibieron dosis mayores a 8 µg/kg/día. No hubo diferencias estadísticamente significativa respecto a los que recibieron dosis menores ($p = 0.28$) (Tabla 4).

Aquellos infantes hipotiroideos que en el control endocrino durante su primer año de vida resultaron con al menos dos determinaciones de TSH mayor a 15 mU/L, o con niveles de hipotiroxinemia, no mostraron un coeficiente significativamente bajo vs. aquellos que mantuvieron un buen control ($p = 1.0$) (Tabla 4).

El análisis de conglomerados informó que el uso de ototóxicos (4.46, $p < 0.001$), la hiperbilirrubinemia (4.05, $p < 0.001$) y la prematurez (3.65, $p < 0.001$), fueron las causas que mejor explicaron los coeficientes bajos encontrados en el grupo de hipotiroidismo y en el grupo control (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La incidencia de HC en una institución de tercer nivel de atención, de 1997 a 2003,⁷ es dos a tres veces mayor que la reportada a nivel nacional: 1:2,263 a 1:2,458.^{2-4,31} También es más alta con respecto a lo informado en otras instituciones (SSA, IMSS-Solidaridad con 1:2,693, e ISSSTE, IMSS 1:3,600),¹⁻⁴ y a nivel mundial en donde la incidencia de HC es de 1:3,000 a 1:4,000.⁸⁻³²

La incidencia en el INPer coincide con la frecuencia reportada en 1998 en el Centro Médico Nacional La Raza (1:983).³³ Esto se debe a que la población que acude a instituciones de tercer nivel está más seleccionada en relación con enfermedades de alto riesgo materno y fetal.

En el presente estudio no se encontraron diferencias en el CI ni en el ID de los infantes con HC y del grupo control: cuatro y tres infantes con coeficiente bajo, respectivamente, y ningún caso con lento aprendizaje o retraso mental. Lo anterior ya ha sido reportado por la mayoría de los autores que coinciden en señalar que el desarrollo psicomotor en hipotiroideos tiene un estado equivalente a niños sanos y normales en

estudios controlados por edad, sexo y escolaridad; por lo que se ha llegado a afirmar que el retraso mental ha sido virtualmente eliminado.¹⁴⁻¹⁶ No obstante, otros autores refieren que con el uso de pruebas computarizadas o especializadas es posible detectar problemas subclínicos y sutiles en áreas específicas del desarrollo, como la habilidad visuoespacial y motora fina, lenguaje, atención y discriminación auditiva, o incluso, problemas evidentes como encontrar calificaciones en el CI de 10-13 puntos menores, lo que podría poner en riesgo de calificar por abajo del nivel de inteligencia normal.^{9,16,18-21} Por esta razón, se sugiere realizar evaluaciones exhaustivas, sobre todo en los niños clasificados como hipotiroides severos.

El tratamiento en los infantes hipotiroides se inició a los 18 ± 3.5 días, lo cual no difiere con lo publicado por otros autores. Esto se logró gracias a los esfuerzos, esmero y organización del equipo de trabajo para cumplir con una mayor cobertura y agilizar los procedimientos de localización de los infantes detectados como positivos, con la finalidad de corroborar el diagnóstico e iniciar el tratamiento lo más pronto posible. La tendencia actual en los países desarrollados es iniciar el tratamiento al principio de la segunda semana de vida, variable que es considerada por algunos autores como la más importante para alcanzar un desarrollo sin secuelas.²⁰

Los informes de los programas de seguimiento de los infantes detectados con HC por pruebas de tamiz neonatal, refieren que además del tratamiento temprano, es indispensable identificar al infante con hipotiroidismo severo como un grupo de mayor riesgo.^{9,16,18-21}

Uno de los criterios para identificar el hipotiroidismo severo es el tipo de HC. Así, la agenesia de tiroides constituye el grupo de mayor riesgo, ya que este grupo de infantes tiene el nivel más bajo de hipotiroxinemia fetal con respecto a otros tipos de hipotiroidismo. Esto puede estar parcialmente compensado, aunque no del todo, por la transferencia de hormonas maternas, por lo que puede existir un daño prenatal que no sea reversible al tratamiento, aun cuando éste se dé en forma temprana. Song y otros autores reportan que el infante con atireosis tiene puntajes bajos en el área visuoespacial, atención y capacidad aritmética.³⁴ Oerbeck demuestra que en adolescentes la severidad del hipotiroidismo se correlaciona con las habilidades motoras.³⁵ En el

presente estudio no se identificó mayor afectación en el grupo con agenesia de tiroides vs. otro tipo de hipotiroidismo.

Otro de los criterios para considerar al hipotiroidoide severo, son los niveles de tiroxina al momento del diagnóstico y antes de iniciar tratamiento sustitutivo. Sin embargo, entre los diversos autores existen diferencias en el criterio de las concentraciones adecuadas de tiroxina para identificar al hipotiroidoide severo. Tillotson²⁴ describe un efecto de umbral, a partir de 42 nmol/L, debajo del cual clasifica al hipotiroidoide severo con mayor riesgo (CI 6-13 puntos menos) indicando esta variable, la intensidad de la deficiencia de las hormonas tiroideas. Otros autores ubican la presencia de este riesgo en niveles inferiores a: 53 nmol/L,³⁶ 40 nmol/L,¹⁶ 26 nmol/L³⁷ y 18 nmol/L,³⁸ con resultados diferentes.

Por último, el tercer criterio es el retardo en la maduración, o sea, el momento del nacimiento que indica una mayor duración del hipotiroidismo prenatal. Ninguno de los criterios aislados, en especial este último, tiene un valor predictivo individual. En este estudio no se analizaron los niveles de tiroxina ni la edad ósea antes de iniciar tratamiento.

Heyerdahl menciona que el tratamiento inadecuado durante el primer año de vida, definido este concepto como presentar elevaciones de TSH > 15 mU/L o niveles de tiroxinemia menores a 103 nmol/L (< 8 µg/dL), se relacionan con puntajes bajos en las pruebas de coeficiente intelectual durante los 3-5 años de vida. Menciona además que los niveles de tiroxinemia especiales, e incluso levemente altos (T4 > 180 nmol/L), son el mejor indicador de su CI a los seis años de vida. Asimismo, reporta que esta leve hipertiroxinemia no tiene manifestación clínica y que un mal control metabólico se asocia con un ingreso tardío a los niveles escolares medios.³⁹ Rovet reportó efectos negativos y positivos con valores altos de tiroxinemia durante el primer al tercer mes de vida, porque encontró en estos infantes mayores niveles de ansiedad y dificultades en el temperamento, pero correlacionó positivamente con mejores habilidades motoras y coordinación ojo mano a los tres años de edad.⁴⁰

En la población estudiada no se observó afección significativa en cinco pacientes con HC con un posible "tratamiento subóptimo", dado que solamente uno de ellos demostró CI bajo.

Respecto a la dosis inicial de tratamiento con levotiroxina, al analizar si hay repercusión en el CI a

dosis menor de 8 µg/kg/día y con una dosis mayor, no se encontró diferencia significativa. Algunos autores refieren que dosis bajas de 6-8 µg/kg/día tienen mayor riesgo de presentar elevaciones en los niveles de TSH y persistencia del retraso en la maduración ósea, menores resultados en el CI.^{23,41} Sin embargo, en otros estudios no se han corroborado estos hallazgos.^{11,42,43}

Bongers y otros autores reportan que además de un inicio temprano del tratamiento sustitutivo, se deben mantener niveles adecuados de tiroxinemia, por ser un regulador fisiológico cerebral y debido a la función que desempeña desde la vida fetal temprana hasta varios años después del nacimiento, por lo que recomiendan una dosis inicial temprana de 10-12 µg/kg/día.⁴⁴⁻⁴⁷

La explicación de los bajos coeficientes en el grupo con hipotiroidismo y en el grupo control, está en función de tres variables: prematuridad, uso de ototóxicos y presentar hiperbilirrubinemia.

Respecto a la prematuridad, se ha descrito por muchos autores, una mayor frecuencia de coeficiente intelectual bajo en los índices de desarrollo mental y psicomotriz de Bayley y en las escalas de inteligencia. También se han identificado problemas en otras áreas, como la motriz gruesa y fina, la conducta, atención y aprendizaje, así como déficit neurosensorial (ceguera) y diferentes grados de hipoacusia (hasta la sordera), los cuales son de mayor frecuencia y severidad cuando el peso y la edad gestacional son menores. En el presente trabajo sólo se presentó un caso de hipoacusia.⁴⁸⁻⁵¹

En la literatura se describe que los prematuros, en especial los menores de 30 semanas, pueden llegar a presentar la llamada "hipotroxinemia transitoria del prematuro" (entidad diferente al HC), que tiene que ver con concentraciones funcionalmente bajas de T3, T4 y T4 libre, durante la primera semana de vida, entidad que tiene un comportamiento transitorio y de recuperación espontánea.^{52,53} Lucas y otros autores refieren que estos infantes prematuros llegan a tener de 7-8 puntos menos en las escalas de desarrollo mental y motora a los 18 meses, condición que persiste hasta la edad de los siete a ocho años.⁵⁴⁻⁵⁶ En la literatura se discute por quiénes y cómo deben ser tratados estos infantes prematuros. Este problema clínico puede pasar inadvertido por el tamizaje habitual, por lo que se sugiere volver a repetir la prueba dos semanas después y vigilar el desarrollo neurológico.^{57,58}

Con respecto a la hiperbilirrubinemia, se han descrito bien sus efectos tóxicos a nivel del sistema

nervioso central, siendo su manifestación más grave el *kernicterus*. Éste se define como la pigmentación macro y/o microscópica de los núcleos subcorticales o del tallo cerebral y son los prematuros los que se encuentran en mayor riesgo de padecerlo, aun en ausencia de enfermedad hemolítica e incluso en niveles menores de 20 mg/dL (349 µmol/L) de bilirrubina sérica total. Con los avances en los criterios de manejo de los prematuros en las unidades de cuidados intensivos y con la ayuda de las Guías Para el Uso de Fototerapia Temprana, se ha eliminado virtualmente este problema.^{59,60} No obstante, autores como Bor, han encontrado relación entre las concentraciones máximas de bilirrubina y parálisis cerebral a los dos años de edad corregida.⁶¹ Otros autores, más recientemente, no han encontrado diferencias en la población de prematuros entre los grupos control y los grupos tratados con fototerapia o exanguinotransfusión, respecto a las elevaciones de bilirrubina, duración de los picos máximos, la incidencia de parálisis cerebral, hipotonía y/o coeficiente intelectual menor a 70.^{62,63} Al parecer, el daño neurológico inducido por la bilirrubina en la población de prematuros es complejo y está lejos de explicarse únicamente por un solo factor.⁵⁸ Sin embargo, en la población general de neonatos hay consenso en señalar que la hiperbilirrubinemia es la causa más común de pérdida auditiva de tipo neurosensorial y/o asociada a otros factores, como el uso de ototóxicos y prematuridad.^{59,60,64} En la población estudiada sólo hubo un caso de hipoacusia en el grupo de hipotiroides.

Respecto al uso de ototóxicos, se ha demostrado que el daño que provocan es a nivel auditivo, por la vida media del fármaco en la perilímpfa del oído, en donde interactúa con los fosfolípidos de las células pilosas del órgano de Corti y el aparato vestibular. La toxicidad se potencia en la población de prematuros, dando como resultado la pérdida neurosensorial, como se ha demostrado en estudios realizados también en esta institución, por lo que se sugiere evitar el uso de aminoglucósidos o monitorizar sus niveles séricos en rangos terapéuticos.⁶⁵ No se ha reportado repercusión en el coeficiente de desarrollo.

CONCLUSIONES

1. El CI de Terman Merril y el ID de Bayley en el grupo de hipotiroidismo no difirió del grupo control.

2. Los resultados del CI o ID por debajo del nivel normal, se explica en función de otros factores como: hiperbilirrubinemia, uso de ototóxicos y prematuridad.
3. Los programas de tamizaje para detección de HC sigue siendo una prioridad para la identificación y el inicio temprano del tratamiento sustitutivo.
4. Se debe identificar al neonato de mayor riesgo en función del tipo de hipotiroidismo, los niveles de tiroxina y la edad ósea, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo.
5. La detección y el diagnóstico son el inicio de un proceso que debe ser vigilado, para así mantener control metabólico, especialmente durante el primer año de vida.

ABSTRACT

Introduction: Follow-up studies of hypothyroid infants who received early treatment evidence the presence of the same IQ vs. the general population.

Material and methods: Retrospective cohort study. Twenty-four hypothyroid infants detected in neonatal screening were compared to a control group. The newborns were assessed from six months to seven years based on Bayley's infant development scales (ID), the Terman-Merril IQ (CI) and the learning aptitude of the heard of hearing with the Hiskey-Nebraska test (CA).

Results: Twenty hypothyroid infants showed a normal or high CI or ID. One of the infants with a ID result below the mean, two with an CI below the mean, one hearing impaired infant with low learning aptitude. No differences were found vs. the control group. The use of ototoxic medications, prematurity and hyperbilirubinemia explain the low coefficients between the hypothyroid individuals and the control.

Conclusions: The CI and the ID results in the hypothyroid group who received early treatment showed no difference vs. the control group.

Key words: Neurodevelopment, congenital hypothyroidism, neonatal screening, prematurity.

REFERENCIAS

1. Velázquez A, Loera LA, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud Pública Mex 1994; 36: 249-56.
2. Vela M, Aguirre BE, Gamboa S, Delgado A. El tamiz neonatal en México: experiencia de un millón de tamizados para HC. En: AMP: Congreso Nacional de Pediatría; 1998 Jun 23-27, México: CONAPEME;; 1998, p. 14.
3. Loera LA, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velásquez A. Resultados del

Programa para la Prevención del Retraso Mental producido por Hipotiroidismo Congénito. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 53: 259-62.

4. Velázquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Bol Med Hosp Infant Mex 1998; 55: 311-12.
5. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-007 SSA2-1993. Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio a recién nacidos. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. México: SSA, 1995.

6. Casanueva E, Abarca R, Jiménez A, Lorenzana S, Palomino C, Sánchez B, et al. Programa de Prevención del Retardo Mental por Tamiz Neonatal. Estrategias para Optimizar la Cobertura. *Perinatol Reprod Hum* 1988; 2: 149-54.
7. Granados CML. Comité del Tamiz Neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología (COTAN-INPer) México, D. F. Departamento de Análisis y Estadística.
8. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid* 1999; 9: 735-40.
9. Rovet J. Congenital hypothyroidism: long term outcome. *Thyroid* 1999; 9: 741-8.
10. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81: 912-15.
11. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile Hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984; 104: 539-44.
12. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981; 2: 1095-8.
13. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 116: 27-32.
14. Kooistra L, Laane C, Vulsmo T, Schellekens JMH, van der Meere JJ, Kalverboer AF. Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124: 903-9.
15. Salerno M, Di Maio S, Militerni R, Argenziano A, Valerio G, Tenore A. Prognostic factors in the intellectual development at 7 years of age in children with congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 774-9.
16. Simons WF, Fugle PW, Grant DB, Smith I. Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994; 71: 232-4.
17. Alvarez M, Berazain A, Alonso E, Hernández M, Robaina R, Guell R, et al. Estado neurocognitivo en niños con hipotiroidismo congénito tratados precozmente. Seguimiento a diez años. 2º. Congreso Latinoamericano de tamiz neonatal 1999, Santiago de Chile 24-27 de octubre.
18. Rovet JF, Ehrlich RM. Long term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 126: 380-6.
19. Rovet JF. Long term neuropsychological sequelae of early-treated congenital hypothyroidism: effects in adolescence *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(Suppl 4)32: 88-95.
20. Rovet JF, Ehrlich RM. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000; 105: 515-22.
21. Bargagna S, Dinetti D, Pinchera A, Marcheschi M, Montanelli L, Presciuttini S. School attainments in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early in life. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 407-13.
22. Van Vliet G, Merck AG. Thyroid Symposium treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9: 79-84.
23. Ilicki A, Larsson A, Mortensson W. Neonatal skeletal maturation in congenital hypothyroidism and its prognosis value for psychomotor development at 3 years in patients treated early. *Horm Res* 1990; 33: 260-4.
24. Tillotson S, Fugle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-5.
25. Naruse H. Developmental of neonatal screening in Japan. Tokio: Tokio Institute of Medical Science, Kyorin University; 1995 Feb.
26. Illig R, Torresani T. TSH determination in dried blood: a reliable, efficient, and inexpensive method for neonatal thyroid screening. In: Burrow GN, Dussault JH, editors. *Neonatal thyroid screening*. New Cork: Raaven Press; 1980, pp. 87-94.
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Blood collection on filter paper for neonatal screening programs: approved standard. Villanova, PA: National Committee for clinical Laboratory Standards 1992. NCCLS Publication LA4-A2.



28. Bayley N (1993). Bayley Scales Development. 2nd ed. USA The Psychological Corporation.
29. Thorndike R, Hagen E, Salter J. Guide for administering and scoring, Standford-Binet Intelligence Scale. 4th ed. USA: The Riverside Publishing Company; 1986.
30. Hiskey Nebraska, Prueba de aptitudes para el aprendizaje; Manual del Instituto Nacional de la Comunicación Humana, adaptación de la prueba en niños oyentes y sordos entre 3 y 16 años. México; 1995.
31. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre BE, Pérez PG, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999; 6: 77-9.
32. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris A. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000; 83: 207-10.
33. Vega HE, Chávez TR. El tamiz metabólico neonatal en neonatos enfermos de un hospital de concentración. *Rev Mex Pediatr* 1998; 65: 200-6.
34. Song S, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Behav Pediatr* 2001; 22: 376-84.
35. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school associated outcomes in young adults. *Pediatrics* 2003; 112: 923-30.
36. Léger J, Larroque B, Norton J. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population based cohort study. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1249-56.
37. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992; 121: 581-4.
38. Ilicki A, Larsson A. Psychological development at 7 years in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 199-204.
39. Heyerdahl S, Kase BF, Lie SO. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991; 118: 850-7.
40. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989; 114: 63-8.
41. Derkens-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996; 39: 561-6.
42. Campos SP, Sandberg DE, Barric C, Voorhees ML, MacGillivray MH. Outcome of lower L-thyroxine treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Paediatr* 1995; 34: 514-20.
43. Kamianou F, Makaronis G, Lambadaris J, Sarafidou E, Vrachni F, Mengreli C, Pantelakis S. Psychomotor development in congenital hypothyroidism. The Greek screening programme. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 275-8.
44. Bongers-Schokking JJ. Pre and postnatal development in neonates with Congenital Hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 6): 1463-8.
45. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Scharama SMPF. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-7.
46. Hopwood NJ. Treatment of the infant with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 141: 752-3.
47. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital Hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 222-7.
48. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-26.
49. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor G, Schuchter M, Fanaroff A.

- Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 725-31.
50. McGrath M, Sullivan M, Lester BM, Oh W. Longitudinal neurologic follow-up in neonatal intensive care unit survivors with various neonatal morbidities. *Pediatrics* 2000; 106: 1397-1405.
 51. Koller H, Lawson K, Rose S, Wallace I, McCarton C. Patterns of cognitive development in very low birth weight children during the first six years of life. *Pediatrics* 1997; 99: 382-9.
 52. Van Wassenaer AG, Kok J. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Seminars in Neonatology* 2004; 9: 3-11.
 53. Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F165-F171.
 54. Lucas A, Morley R, Fewtrell M. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *BMJ* 1996; 312: 1132-3.
 55. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 3.
 56. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick. The relation between Neonatal Thyroxine Levels and Neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a National Cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; 39: 142-5.
 57. Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: Rescreen or reevaluate? *J Pediatr* 2002; 140: 287-9.
 58. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143: 587-91.
 59. Watchko JE, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F455-F458.
 60. Shapiro SM. Bilirubin Toxicity in the developing Nervous System. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-21.
 61. van de Bor M, van Zeben-van der Aa TM, Verloove-Vanhorick P, Brand R, Ruys J. Hyperbilirubinemia in very preterm infants and neurodevelopment outcome at two years of age: results of a national collaborative survey. *Pediatrics* 1989; 83: 915-20.
 62. Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Six year follow-up of the NICHD clinical trial. *Pediatrics* 1990; 85: 455-63.
 63. Scheidt PC, Graubard BI, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ, Gartner LM, et al. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level: follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of Phototherapy. *Pediatrics* 1991; 87: 797-805.
 64. Vries LS, Lary S, Dudowitz LMS. Relationship of serum levels to ototoxicity and deafness in High-Risk low birth weight infants. *Pediatrics* 1985; 76: 351-4.
 65. Martínez CC, Fernández CL, Ortigosa CE. Perfil audiométrico del niño hipoacúsico egresado de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal: análisis de 40 casos. *Bol Med Hosp Infant Méx* 2000; 57: 140-4.