

## Desempeño cognitivo en preescolares con Hipotiroidismo Congénito incorporados en un programa de seguimiento

### Cognitive performance of preschoolers with Congenital Hypothyroidism enrolled in a follow-up program

Esperanza Ontiveros M.<sup>a</sup>, Juan A González M.<sup>b</sup>, Rolando Rivera G.<sup>c</sup>,  
Carmen Sánchez P.<sup>d</sup>, Gerardo Barragán M.<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Psicóloga. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría-UAM-X. Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>Psicólogo. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. Ciudad de México, México.

<sup>c</sup>Doctor en Antropología. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría-UAM-X. Ciudad de México, México.

<sup>d</sup>Doctora en Ciencias Biológicas. Centro de Investigación del Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría-UAM-X. Ciudad de México, México.

<sup>e</sup>Psicólogo. Laboratorio de Bacteriología Experimental, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

Recibido: 14 de abril de 2022; Aceptado: 01 de septiembre de 2022

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Hipotiroidismo Congénito sin tratamiento, puede dejar secuelas graves en el desarrollo cognitivo. La detección oportuna mediante tamiz neonatal y el inicio temprano del tratamiento, favorece el desarrollo cognitivo de los niños dentro de los límites de la normalidad.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio indica que la incorporación de pacientes con Hipotiroidismo Congénito al seguimiento farmacológico e intervención temprana, alienta la participación activa de los padres en el desarrollo de sus hijos y favorece el desempeño cognitivo en niños de nivel socioeconómico bajo.

#### Resumen

La edad de inicio del tratamiento es determinante para la evolución y limitación de las secuelas neurológicas del Hipotiroidismo Congénito (HC). Incorporar los niños a programas de seguimiento podría ser de gran ayuda. **Objetivo:** Evaluar el desempeño cognitivo en preescolares con HC incorporados a un programa de seguimiento. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo de 93 pacientes con diagnóstico confirmado de HC. Se evaluó el Cociente Intelectual (CI) mediante Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI) a los 4 y 5 años y WISC-R a los 6 años de edad. Se analizaron las puntuaciones de Escala Global (CIG), Verbal (CIV) y Ejecución (CIE). **Resultados:** La muestra de estudio fue de 80 niños. La edad promedio de inicio del tratamiento hormonal fue de  $42 \pm 18$  días, el tratamiento inició en forma temprana en 25 pacientes ( $24 \pm 6$  días) y tardía en 55 ( $50 \pm 16$  días). La dosis promedio inicial de Levotiroxina fue de  $13,5 \pm 1,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ; los pacientes

#### Palabras clave:

Hipotiroidismo  
Congénito;  
Cociente Intelectual;  
Deterioro Cognitivo;  
Programas de  
Seguimiento

con atirosis e inicio tardío obtuvieron puntajes más bajos en la escala verbal ( $85 \pm 14$ ), ejecución ( $89 \pm 12$ ) y global ( $86 \pm 13$ ) a los 4 años de edad, comparados con pacientes con inicio temprano, quienes tuvieron puntaje dentro del punto de corte para la clasificación de CI normal (90-109 puntos). La comparación los 6 años de edad revela diferencias de hasta 14 puntos en el CI para la escala de ejecución y de 11 puntos en la escala global entre los niños con atirosis e inicio temprano, con y sin asistencia regular al programa de seguimiento. **Discusión:** Estos resultados respaldan la importancia del inicio temprano del tratamiento y la incorporación de los niños a programas de seguimiento y estimulación temprana. El tipo de hipotiroidismo y la edad de inicio del tratamiento fueron los factores más significativos que afectaron el desempeño cognitivo.

## Abstract

The age at treatment initiation is decisive for limiting the neurological sequelae of Congenital Hypothyroidism (CH). Incorporating children into follow-up programs could be very helpful. **Objective:** To evaluate the cognitive performance of preschool children with CH incorporated into a follow-up program. **Patients and Method:** Prospective study of 93 patients with a confirmed diagnosis of CH. Intelligence quotient (IQ) was assessed using the Wechsler Preschool and Primary Intelligence Scale (WPPSI) at 4 and 5 years, and the WISC-R at 6 years of age. Full-Scale IQ (FSIQ), Verbal IQ (VIQ), and Performance IQ (PIQ) scores were analyzed. **Results:** The study sample was 80 children. The average age at starting hormonal treatment was  $42 \pm 18$  days; treatment started early in 25 patients ( $24 \pm 6$  days) and late in 55 patients ( $50 \pm 16$  days). The mean initial dose of Levothyroxine was  $13.5 \pm 1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ . Children with athyrosis and late initiation of treatment had lower scores on the VIQ ( $85 \pm 14$ ), the PIQ ( $89 \pm 12$ ), and the FSIQ ( $86 \pm 13$ ) scales at 4 years of age, in comparison with patients with early initiation of treatment. These patients scored within the cut-off point for the normal IQ classification (90-109 points). IQ comparison at 6 years of age revealed differences up to 14 points in the PIQ and 11 points in the FSIQ between children with athyrosis and early initiation of treatment, with and without regular attendance to the follow-up program. **Discussion:** These results support the importance of early initiation of treatment and the incorporation of children in follow-up programs and early stimulation. The etiology of hypothyroidism and the age at initiation of treatment were the most significant factors that affected cognitive performance.

## Keywords:

Congenital Hypothyroidism; Intelligence Quotient; Cognitive Impairment; Follow-up Program

## Introducción

La implementación de programas de tamizaje para la detección temprana y el tratamiento del Hipotiroidismo Congénito (HC) en recién nacidos, recomienda iniciar la terapia de reemplazo hormonal dentro de las dos primeras semanas después del nacimiento, para lograr un desarrollo cognitivo regular a través de la normalización de los niveles de la hormona T4 (Tiroxina) en dos semanas, y los niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides) en un mes<sup>1</sup>. La recomendación internacional indica la administración de L-tiroxina en dosis inicial de 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para los casos severos (pacientes con concentraciones de T4 en suero menores a 2  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y niveles elevados de TSH) y de  $\sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para los casos moderados, siendo esta la terapia de elección para disminuir el riesgo de daño neurológico característico de este grupo de personas<sup>2</sup>.

En México la detección temprana del HC mediante el programa de tamiz neonatal inicio en 1988 y se incorporó como obligatoria en la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993<sup>3</sup> Vela-Amieva y cols.<sup>4</sup> reportaron que para el 2004, un paciente con niveles de

TSH  $\geq 10 \mu\text{UI}/\text{ml}$  en sangre de talón se consideraba sospechoso, hasta que se realizaran los estudios confirmatorios de diagnóstico mediante perfil tiroideo y gammagrafía. La edad media de inicio de tratamiento de reemplazo hormonal, reportada en su estudio fue de alrededor de 55 días; muy lejos de la edad ideal propuesta para el momento que era a los 30 días de vida extrauterina.

A la fecha se han implementado nuevas estrategias para reducir significativamente el tiempo transcurrido desde el tamizaje neonatal, la confirmación diagnóstica (perfil tiroideo, gammagrafía, concentración de T4L o ultrasonido tiroideo, edad ósea) y el inicio del tratamiento<sup>5,6</sup>.

Diversos estudios han reportado que los niños con HC tratados tempranamente pueden obtener puntajes de CI que los ubican dentro de la normalidad en la escala global<sup>7</sup>; no obstante, otros reportes muestran que aun cuando los niños tratados tempranamente alcanzan un Cociente Intelectual normal, obtienen puntajes más bajos en habilidades como control postural, coordinación fina mano-ojo, habilidades visuo-espaciales, discriminación auditiva, atención, memoria y lenguaje

en comparación con niños control<sup>8,9</sup>. Se ha demostrado también que la intervención temprana puede prevenir algunos de los déficits cognitivos en esos casos<sup>10,11</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar el Cociente Intelectual en preescolares con diagnóstico de HC incorporados a un programa de seguimiento de Neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de la Ciudad de México.

## Pacientes y Método

### Diseños del estudio y Pacientes

Estudio prospectivo de 93 pacientes con diagnóstico confirmado de HC que nacieron en los años 2003 y 2004, y que fueron enviados al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo por el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, para ser incorporados al Programa de Seguimiento. De estos, 13 pacientes fueron excluidos por abandono del programa, o por presentar otros padecimientos que afectan el desarrollo neurológico. La muestra de estudio estuvo conformada por 80 pacientes que recibieron tratamiento de reemplazo hormonal, y cumplieron con el criterio de contar por lo menos con 2 evaluaciones de desempeño cognitivo entre los cuatro y seis años de edad.

### Evaluación psicológica

Las evaluaciones de Cociente Intelectual fueron realizadas por Psicólogos calificados, con 90% de confiabilidad, utilizando la Escala de Inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria (WPPSI) a los 4 y 5 años<sup>12</sup> y WISC-R a los 6 años de edad<sup>13</sup>. Cada paciente fue evaluado en una única sesión con duración de 60-90 minutos. Se analizaron las puntuaciones de Escala Global (CIG), Verbal (CIV) y Ejecución (CIE).

### Evaluación endocrinológica

El diagnóstico y el tratamiento hormonal fue realizado en el Servicio de Endocrinología del INP; las concentraciones de hormonas tiroideas se cuantificaron de acuerdo con el método estandarizado en la institución, y se realizaron estudios por gammagrafía para determinar la etiología del HC. Se consideró inicio tardío del tratamiento a la administración de L-tiroxina después de los 30 días de vida, y temprano cuando iniciaron el tratamiento a los 30 días de vida o menos, tomando como punto de corte la edad de inicio (ideal) referida por Vela-Amieva en 2004<sup>3</sup>, que correspondió con los criterios normativos de los años en que los niños se incorporaron al estudio.

### Seguimiento

El Programa de Seguimiento del Neurodesarrollo inició al momento del diagnóstico confirmado de

HC e incluyó evaluación neurológica, del desarrollo y cognitiva de forma periódica: mes a mes en el primer año, cada dos meses en el segundo, cada tres en el tercero y después con intervalo de 6 meses. A los niños que lo requirieron se les proporcionó intervención temprana, terapia de lenguaje y en su caso cognitiva; adicionalmente se realizaron actividades lúdicas y semi-académicas, se brindó orientación a los padres sobre el manejo del niño y, lo más importante, se les alentó a participar activamente en el desarrollo de sus propios hijos. Todas estas actividades fueron realizadas por personal capacitado adscrito al Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo en el que se incluyen: Médicos Especialistas en Neurodesarrollo, Psicólogos, Terapistas de lenguaje, Terapistas diversos, así como Trabajadoras sociales.

### Aprobación ética

Antes de incorporarse al estudio, los padres dieron su consentimiento informado por escrito. Todos los procedimientos realizados en este estudio fueron aprobados por los comités de investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría (Reg. INP 059/2014) y se realizaron de acuerdo con los estándares de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores, o estándares éticos comparables.

### Análisis de los datos

Los datos del diagnóstico y del tratamiento de los 80 niños se utilizaron para analizar los resultados a los 4 años de edad. Para el análisis de los resultados del seguimiento se incluyeron los datos de 48 niños que contaron con todas las evaluaciones a los 4,5 y 6 años de edad.

La comparación entre los pacientes con seguimiento completo y los que no lo tuvieron, se llevó a cabo utilizando la evaluación realizada los 6 años; para este propósito, se tomaron en cuenta los datos de niños que contaban por lo menos con dos evaluaciones programadas que podrían ser a los 4 y 5 años, 5 y 6 años o 4 y 6 años de edad. (20 niños) por lo que se analizaron los datos de un total de 68 niños.

Para el análisis descriptivo se utilizaron tablas y gráficos con media  $\pm$  desviación estándar. La estrategia para el análisis estadístico inferencial consistió en comparar los puntajes CIG, CIV y CIE por tipo de hipotiroidismo, edad al inicio del tratamiento y asistencia al programa de seguimiento. Las pruebas para la comparación de medias se realizaron utilizando el paquete estadístico JMP v 12.0, SAS Institute.

## Resultados

39 pacientes (85% femeninos y 15% masculinos) fueron diagnosticados con Atiroxis y 41 (68% feme-

niños y 32% masculinos) con Disgenesia Tiroidea (ectopia, nódulo sublingual o hipoplasia); 30% de las madres eran menores de 20 años de edad, 92% se dedicaba al hogar, 74% contaba con educación básica, 14% media y 12% superior. Con base en la clasificación socioeconómica utilizada por la institución, 32% de las familias pertenecían al nivel bajo, 49% medio bajo y 18% medio.

La edad promedio al inicio del tratamiento fue de  $42 \pm 18$  días (13 a 92 días); 55 pacientes iniciaron después de los 30 días de edad  $50 \pm 16$  días (31 a 92 días) y 25 antes de los 30 días de edad  $24 \pm 6$  días (13 a 30 días). La dosis promedio inicial de Levotiroxina fue de  $13,5 \pm 1,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Para los pacientes con atirosis  $13,8 \pm 1,4$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y  $13,0 \pm 1,8$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  para los pacientes con disgenesia.

Los pacientes con atirosis que iniciaron el tratamiento después de los 30 días de edad, obtuvieron puntajes significativamente más bajos ( $p < 0,003$ ) a los 4 años de edad en comparación con pacientes con atirosis con inicio temprano; estos puntajes están por debajo del punto de corte para la clasificación normal según la escala de Wechsler ( $< 90$  puntos). Los pacientes con atirosis e inicio temprano y los pacientes con disgenesia (temprano o tardío) obtuvieron puntajes que los ubicó dentro de la clasificación normal (90-109 puntos) (tabla 1).

El análisis por edad y tipo de hipotiroidismo mostró que los pacientes con atirosis obtuvieron puntajes de significativamente menores ( $p < 0,001$ ) en comparación con los pacientes con disgenesia en CI verbal, CI de ejecución y CI global. Se observó tendencia a la disminución de los puntajes a medida que aumenta la edad (tabla 2).

El efecto del inicio del tratamiento sobre el cociente intelectual en la escala verbal, mostró que los pacientes con atirosis con inicio tardío, obtuvieron puntajes menores que el grupo de tratamiento temprano y significativamente más bajos ( $p < 0,005$ ) que el grupo con disgenesia tardío. Los puntajes obtenidos (85 puntos promedio) los ubicaron por debajo del criterio de clasificación normal. Los pacientes con atirosis e inicio temprano calificaron dentro del rango de clasificación normal.

En la escala de ejecución diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) al comparar los pacientes con atirosis e inicio tardío, contra los pacientes con atirosis e inicio temprano y los pacientes con disgenesia. Los pacientes con atirosis e inicio temprano obtuvieron puntajes que los ubican dentro de la clasificación de normalidad en todas las edades. Los pacientes con disgenesia calificaron dentro o por encima del rango de clasificación normal a los 4 años de edad. Se aprecia tendencia hacia puntajes promedio más bajos en las escalas verbal y de ejecución a medida que aumentó la edad (tabla 3).

En la Escala Global, el análisis muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) a los 4 años de edad, entre los niños con atirosis e inicio tardío, y pacientes con disgenesia e inicio temprano o tardío, y marginalmente ( $p = 0,069$ ) en comparación con pacientes con atirosis e inicio temprano; estas diferencias prevalecen cuando se comparan con los mismos grupos a los 5 y 6 años de edad ( $p < 0,0003$ ) Los pacientes con atirosis e inicio temprano califican dentro o incluso por encima del punto de corte para la normalidad ( $> 109$  puntos). Los puntajes de los pacientes con atirosis e inicio tardío están por debajo del punto de corte para la normalidad (figura 1).

Diferencias de hasta 14 puntos en el CI para la escala de ejecución y 11 puntos en la escala global, resultaron al comparar los grupos con atirosis e inicio temprano, con y sin asistencia regular al programa de

**Tabla 1. Cociente Intelectual a los 4 años de edad, por tipo de Hipotiroidismo congénito e inicio del tratamiento**

Tipo de HC e inicio de tratamiento	CIV	CIE	CIG
Atirosis			
Temprano (13)	101 $\pm$ 8	105 $\pm$ 13	104 $\pm$ 10
Tardío (26)	85 $\pm$ 14*	89 $\pm$ 12**	86 $\pm$ 13***
Disgenesia			
Temprano (12)	103 $\pm$ 15	111 $\pm$ 15	107 $\pm$ 14
Tardío (29)	103 $\pm$ 13	106 $\pm$ 10	105 $\pm$ 11

\* $p < 0,003$ , \*\* $p < 0,0004$ , \*\*\* $p < 0,002$  vs pacientes con atirosis e inicio temprano y pacientes con disgenesia. (n) = número de pacientes en cada grupo. HC: Hipotiroidismo Congénito; CIG: Escala Global; CIV: Escala Verbal; CIE: Escala de Ejecución.

**Tabla 2. Cociente Intelectual en los pacientes con seguimiento completo, por edad y tipo de Hipotiroidismo Congénito**

Edad y tipo de HC	CIV	CIE	CIG
4 años.			
Atirosis (24)	89 $\pm$ 15*	94 $\pm$ 15*	90 $\pm$ 15*
Disgenesia (24)	104 $\pm$ 11	109 $\pm$ 11	107 $\pm$ 11
5 años.			
Atirosis (24)	88 $\pm$ 14*	93 $\pm$ 14*	89 $\pm$ 14*
Disgenesia (24)	99 $\pm$ 9	108 $\pm$ 12	103 $\pm$ 10
6 años.			
Atirosis (24)	88 $\pm$ 13*	90 $\pm$ 14*	87 $\pm$ 14*
Disgenesia (24)	101 $\pm$ 8	104 $\pm$ 10	103 $\pm$ 8

\* $p < 0,001$  vs disgenesia para todas las escalas. Las comparaciones por edad dentro de los grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. (n) = número de pacientes en cada grupo. HC: Hipotiroidismo Congénito; CIG: Escala Global; CIV: Escala Verbal; CIE: Escala de Ejecución.

**Tabla 3. Cociente Intellectual verbal y de ejecución por tipo de Hipotiroidismo Congénito e inicio del tratamiento en los pacientes con seguimiento completo**

Tipo de HC e inicio de tratamiento	4 años	5 años	6 años
CI Verbal			
Atirosis			
Temprano (6)	100 ± 11	97 ± 09	100 ± 12
Tardío (18)	85 ± 15*	85 ± 14*	83 ± 10***
Disgenesia			
Temprano (7)	102 ± 14	97 ± 13	99 ± 11
Tardío (17)	105 ± 10	99 ± 07	101 ± 07
CI de Ejecución			
Atirosis			
Temprano (6)	109 ± 15	107 ± 14	105 ± 14
Tardío (18)	89 ± 12***	89 ± 12***	85 ± 10***
Disgenesia			
Temprano (7)	110 ± 17	108 ± 16	105 ± 12
Tardío (17)	109 ± 08	108 ± 11	104 ± 09

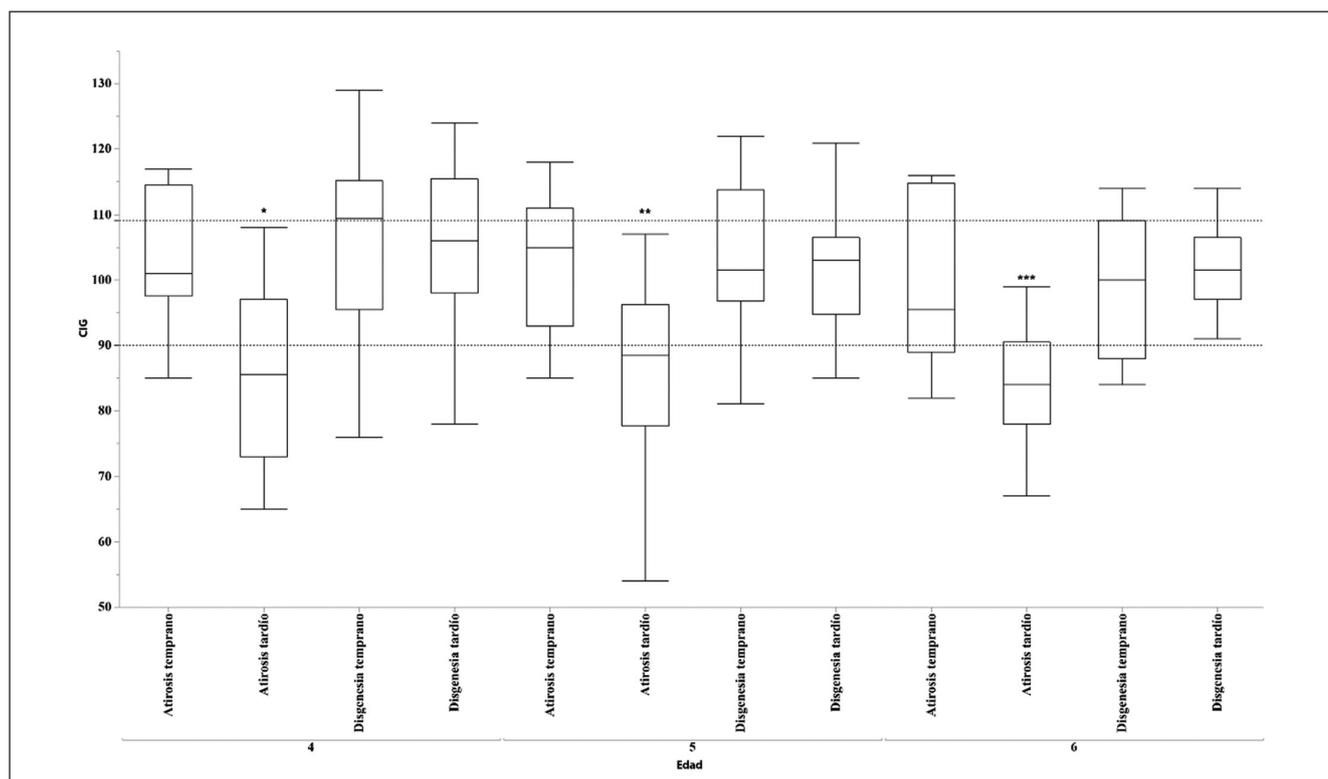
\*p < 0,005 vs. los grupos con disgenesia tardío, \*\*p < 0,005 vs. todos los grupos. \*\*\*p < 0,0001 vs. atirosis con inicio temprano y los grupos con disgenesia. (n) = número de pacientes en cada grupo. HC: Hipotiroidismo Congénito.

seguimiento. Aunque no se pudo realizar un análisis estadístico debido al número limitado de pacientes, los puntajes de los pacientes con inicio temprano y asistencia regular son mayores que los de aquellos que no asistieron con regularidad al programa de seguimiento; las diferencias registradas de la comparación entre los grupos con disgenesia no fueron de más de 9 puntos (tabla 4).

## Discusión

Si bien el inicio temprano de la terapia de reemplazo hormonal reduce el riesgo de discapacidad intelectual, algunos estudios han informado que los niños que padecen HC obtienen puntajes más bajos en las escalas de verbal, de ejecución y global que los niños sin HC y variaciones del cociente intelectual relacionadas con la severidad del hipotiroidismo<sup>14</sup>.

Los puntajes en las escalas Verbal y de Ejecución se relacionaron estrechamente con el tipo de hipotiroidismo y la edad de inicio de la terapia, factores que han demostrado ser cruciales para el desarrollo cognitivo. Los pacientes con atirosis con intervención tardía mos-



**Figura 1.** Los puntajes promedio de CI de la escala Global en pacientes con seguimiento completo con atirosis e inicio tardío de la terapia (N = 17) estuvieron por debajo del punto de corte para la normalidad (líneas discontinuas) en todas las edades. \*p < 0,005 a los 4 años en comparación con pacientes con ectopia al inicio temprano (N = 7) o tardío (N = 17) de la terapia. \*\*\*\*\*p < 0,0003 en comparación con los mismos grupos a los 5 y 6 años. Los pacientes con atirosis con inicio temprano de la terapia puntuaron dentro o incluso por encima del punto de corte para la normalidad (90-109 puntos); los puntajes en estos pacientes fueron similares a los de los grupos con ectopia.

traron en promedio puntajes más bajos, lo cual es un hallazgo común en estudios que muestran déficit en el CI en niños con atirois; estudios publicados sobre el efecto del Hipotiroidismo Congénito sobre Cociente Intelectual, reportan que pacientes con HC obtienen puntajes menores y califican por debajo de los hermanos o compañeros de clase<sup>15-17</sup>.

Encontramos diferencias mayores de 15 puntos en la escala global al comparar los pacientes con atirois e inicio tardío, contra los pacientes con atirois e inicio temprano y los pacientes con disgenesia, lo que sugiere que un niño con estas características, corre el riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas y un cociente intelectual inferior a por lo menos una desviación estándar de la media de referencia<sup>12,13</sup>.

El lenguaje representa un indicador significativo del desarrollo cognitivo. La exposición prolongada a niveles bajos de hormonas tiroideas representa un importante factor de riesgo de alteraciones en funciones cognitivas complejas, entre las que se destaca el lenguaje<sup>18,19</sup>. Henrichs<sup>20</sup> reportó que la hipotiroxinemia materna severa, afecta el desarrollo cerebral del feto y predice un alto riesgo de desarrollar retraso en esta área.

Los puntajes de CI verbal en pacientes con atirois fueron significativamente más bajos que los de pacientes con disgenesia tiroidea. Esta diferencia aumenta al comparar los pacientes con inicio temprano de la terapia independientemente del tipo de hipotiroidismo, es decir, el efecto del inicio temprano del tratamiento es más evidente en el CIE, e incluso más evidente entre los pacientes con atirois.

Es importante considerar el papel que juegan los elementos socioculturales en el desarrollo verbal de los niños y en especial los que padecen HC, siendo los casos reportados en este estudio provenientes de familias cuyo nivel sociocultural y económico es considerado en general como medio bajo o bajo. Al respecto, varios estudios demostraron que variables como el nivel socioeconómico, la estimulación disponible en el hogar y la educación formal de los padres tienen impacto en los procesos de organización del desarrollo<sup>21-23</sup>. Los niños de nivel socioeconómico bajo tienden a ser más vulnerables debido a la estimulación ambiental deficiente, en comparación con los que se encuentran en un entorno social más estimulante<sup>24</sup>. Esta idea es apoyada en estudios que destacan la importancia de incluir a los niños que sufren de HC en los programas de atención temprana, mostrando que este tipo de intervenciones podrían ser particularmente eficientes en familias de bajos recursos<sup>25</sup>.

Los pacientes con atirois e inicio tardío del tratamiento obtuvieron puntajes por debajo del promedio esperado para su edad. Sin embargo, estos puntajes no los ubican dentro del grupo de individuos con mayor déficit cognitivo según las escalas aplicadas (< de 79

**Tabla 4. Cociente Intelectual en pacientes con o sin asistencia regular al programa de seguimiento**

Asistencia regular al programa		CIV	CIE	CIG
Atirois temprano	Sí (6)	100 ± 12	<b>105 ± 14</b>	<b>102 ± 14</b>
	No (2)	93 ± 2	<b>91 ± 2</b>	<b>91 ± 2</b>
Atirois tardío	Sí (18)	83 ± 10	85 ± 10	82 ± 10
	No (3)	85 ± 14	95 ± 6	88 ± 9
Disgenesia temprano	Sí (7)	99 ± 11	105 ± 12	102 ± 12
	No (6)	90 ± 9	102 ± 9	96 ± 8
Disgenesia tardío	Sí (17)	101 ± 7	104 ± 9	103 ± 5
	No (9)	100 ± 12	106 ± 10	103 ± 11

Diferencias de 14 puntos en CIE y 11 en CIG en los grupos con atirois e inicio temprano, al comparar los pacientes con asistencia regular vs sin asistencia regular (**negritas**). En los grupos con disgenesia diferencias de 9 puntos en la escala verbal (CIV) y 6 puntos en la escala global (CIG) entre el grupo de tratamiento temprano con asistencia regular vs aquellos sin asistencia regular (cursivas). (n) = número de pacientes en cada grupo. CIG: Escala Global; CIV: Escala Verbal; CIE: Escala de Ejecución.

puntos). Estos resultados respaldan la importancia de incorporar a los niños en programas de seguimiento, y programas de estimulación temprana para mitigar los problemas de desarrollo cognitivo y aprendizaje.

Es de resaltar que los pacientes con atirois e inicio temprano alcanzaron a lo largo del desarrollo, Cociente Intelectual tanto Verbal como Ejecutivo en rango normales, mientras que los portadores de otro tipo de disgenesias con inicio temprano o tardío del tratamiento se ubicaron en rangos normales; inclusive un grupo de estos alcanzaron puntajes superiores (arriba de 110 puntos) a pesar de pertenecer a familias en condiciones socialmente vulnerables.

Nuestros resultados, así como los reportados por otros investigadores, resaltan la importancia que el inicio temprano del tratamiento de reemplazo hormonal tiene sobre el desarrollo cognitivo<sup>2,15,26</sup>.

Podemos concluir que en niños con HC detectados al nacimiento mediante tamiz neonatal, que son incorporados a programas de atención temprana, aun cuando provengan de condiciones socialmente vulnerables, si el tratamiento de reemplazo hormonal se inicia antes de los 30 días (idealmente antes de los 15 días), el impacto en el desarrollo cognitivo será más satisfactorio. La investigación futura debería estudiar específicamente los componentes de las subescalas de las pruebas WPPSI y WISC-R para identificar la presencia de dificultades sutiles en áreas específicas que podrían afectar el rendimiento cognitivo.

Limitaciones del estudio. Como sucede en la gran mayoría de los estudios de seguimiento, la pérdida de pacientes es una gran limitante al momento de analizar los resultados; en nuestro caso no pudimos incorporar

al análisis a los 6 años de edad, los datos de 12 pacientes por no contar por lo menos con 2 de las evaluaciones programadas.

El programa está diseñado para dar seguimiento de neurodesarrollo a los niños desde que el diagnóstico es confirmado, hasta los 14 años de edad; sin embargo, sólo incluimos los datos de seguimiento de los cuatro a los seis años de edad, y esto desde luego, limita de alguna forma las conclusiones respecto a los beneficios del programa de seguimiento y estimulación temprana.

Las familias de los pacientes se ubicaron en los niveles socioeconómicos bajo y medio bajo, por lo que el impacto que pudieran tener toda la gama de variables socioeconómicas sobre el desarrollo cognitivo; en particular sobre el desarrollo del lenguaje, podría no verse totalmente reflejado.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Financiamiento

Este trabajo recibió soporte financiero del programa E022 del Instituto Nacional de Pediatría para el protocolo 2014/059.

## Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a la Dra. Karla María Soler Limón, y a las Psicólogas Irma Olivia Arzate Rivera y Beatriz Menes Arzate, por su invaluable aporte en el desarrollo de este estudio.

## Referencias

- Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno Navarrete Y, et al. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. *Rev Mex Pediatr*. 2018;85(1):34-40.
- van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419. doi: 10.1089/thy.2020.0333.
- Norma Oficial Mexicana 007-SSA2-1993 para la atención de la Mujer durante el Embarazo, Parto y Puerperio y del Recién Nacido. Criterios y Procedimientos para prestación del servicio. México: Diario Oficial de la Federación 1995;Tomo CDXCVI(5):19-38
- Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, et al. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México [Epidemiology of congenital hypothyroidism in Mexico]. *Salud Publica Mex*. 2004;46(2):141-8. doi: 10.1590/s0036-36342004000200008.
- Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito, *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72:140-8. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.05.001
- Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:250.el-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.002
- Seo MK, Yoon JS, So CH, et al. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;22(2):102-7. doi: 10.6065/apem.2017.22.2.102.
- Lamónica DAC, Anastácio-Pessan FDL, Ferraz PMDP. Performance in motor, communicative and cognitive skills of girls with congenital hypothyroidism treated from the neonatal period. *Codas*. 2020;32(1):e20190017. doi: 10.1590/2317-1782/20192019017
- Rovet JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome. *Thyroid*. 1999;9(7):741-8. doi: 10.1089/thy.1999.9.741.
- Ordoeí M, Mottaghishah H, Fallah R, et al. Cognitive outcomes for congenital hypothyroid and healthy children: a comparative study. *Iran J Child Neurol*. 2014;8(4):28-32.
- Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2005;147(6):768-74. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.031.
- Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para los Niveles Preescolar y Primario en Español WPPSI. México: Editorial El Manual Moderno 1981.
- Wechsler D. Escala de Inteligencia Wechsler para Niños - Revisada en Español WISC-R. México: Editorial El Manual Moderno 1974.
- Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, et al. Intelligence Quotient at the Age of Six years of Iranian Children with Congenital Hypothyroidism. *Indian Pediatr*. 2018;55(2):121-4.
- Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65(2):242-8. doi: 10.1203/PDR.0b013e31818d2030.
- Pulungan AB, Oldenkamp ME, van Trotsenburg ASP, et al. Effect of delayed

- diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism on intelligence and quality of life: An observational study. *Medical Journal of Indonesia*. 2019;28(4):396-401. doi.org/10.13181/mji.v28i4.3473.
17. Razón-Hernández KC, Osnaya-Brizuela N, Valenzuela-Peraza A, et al. Neuropsychological Alterations in Patients with Congenital Hypothyroidism Treated with Levothyroxine: Linked Factors and Thyroid Hormone Hyposensitivity. *J Clin Med*. 2022;11(12):3427. doi: 10.3390/jcm11123427.
  18. Gejão MG, Lamônica DA. Habilidades do desenvolvimento em crianças com hipotireoidismo congênito: enfoque na comunicação [Development skills in children with congenital hypothyroidism: focus on communication]. *Pro Fono*. 2008;20(1):25-30. doi: 10.1590/s0104-56872008000100005.
  19. Gejão MG, Ferreira AT, Silva GK, et al. Communicative and psycholinguistic abilities in children with phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Appl Oral Sci*. 2009;17Suppl(spe):69-75. doi: 10.1590/s1678-77572009000700012.
  20. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4227-34. doi: 10.1210/jc.2010-0415.
  21. Soliman H, Abdel Hady AF, Abdel Hamid A, et al. Language Profile in Congenital Hypothyroid Children Receiving Replacement Therapy. *Folia Phoniatr Logop*. 2016;68(2):67-72. doi: 10.1159/000448744.
  22. Huo K, Zhang Z, Zhao D, et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J*. 2011;58(5):355-61. doi: 10.1507/endocrj.k10e-384.
  23. de Andrade JE, Dias VMA, Jardim de Paula J, et al. Socioeconomic aspects are crucial to better intellectual outcome in early-treated adolescents with congenital hypothyroidism. *Child Neuropsychol*. 2021;27(5):587-600. doi: 10.1080/09297049.2021.1876010.
  24. Malhi P, Sidhu M, Bharti B. Early stimulation and language development of economically disadvantaged young children. *Indian J Pediatr*. 2014;81(4):333-8. doi: 10.1007/s12098-013-1154-0.
  25. Figueroa OM, Rivera GR, Sánchez PM, et al. Interacción madre-hijo, en niños con hipotiroidismo congénito menores de un año de edad, que reciben programa de intervención temprana. *Rev Cienc Clin*. 2004;5(2):57-67.
  26. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(1):45-52. doi: 10.1089/105072502753451968.