

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

TEMA:

Hipotiroidismo congénito: inicio del tratamiento con levotiroxina después del diagnóstico inicial por cribado neonatal para la evaluación del riesgo de retraso en el neurodesarrollo; servicio de endocrinología del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2015 – 2022.

AUTOR:

Dra. Diana Monserrate Briones Sabando

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTORA:

Dra. María Belén Mosquera Andrade

Octubre de 2024

Guayaquil- Ecuador



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **DIANA MONSERRATE BRIONES SABANDO**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría, XXXII Promoción, UCSG.**

TUTORA

f. _____
DRA. MARÍA BELÉN MOSQUERA ANDRADE

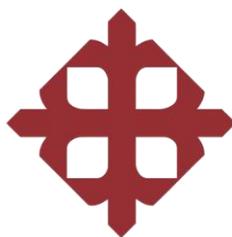
**JEFE DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN, HOSPITAL DEL NIÑO DR.
FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE**

f. _____
DRA. MERCEDES CHIMBO JIMÉNEZ

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____
DR. ANTONIO MARÍA AGUILAR GUZMÁN

Guayaquil, octubre de 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Diana Monserrate Briones Sabando**

DECLARO QUE: el Trabajo de Titulación, **HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: INICIO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO INICIAL POR CRIBADO NEONATAL PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE RETRASO EN EL NEURODESARROLLO, SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA, HOSPITAL DEL NIÑO DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE, PERIODO 2015 – 2022**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporarán en las referencias bibliográficas.

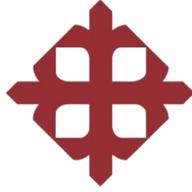
Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, octubre de 2024

LA AUTORA

f. _____
Diana Monserrate Briones Sabando



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

AUTORIZACIÓN

Yo, Diana Monserrate Briones Sabando

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación **HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: INICIO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO INICIAL POR CRIBADO NEONATAL PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE RETRASO EN EL NEURODESARROLLO, SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DR. FRANCISCO DE ICAZA BUSTAMANTE, PERIODO 2015 – 2022**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, octubre de 2024

LA AUTORA

f. _____
Diana Monserrate Briones Sabando



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SUBSISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

REPORTE



CERTIFICADO DE ANÁLISIS
studium

TESIS Hipotiroidismo Congenito-
LT4 DMBS

< 1%
Textos
sospechosos



< 1% Similitudes

0% similitudes entre comillas
0% entre las fuentes mencionadas
6% Textos potencialmente generados
por la IA (ignorado)

Nombre del documento: TESIS Hipotiroidismo Congenito-LT4
DMBS.docx
ID del documento: 193187f3e617b34daeb5868d1be7e0cb9781c48f
Tamaño del documento original: 705,11 kB
Autores: []

Depositante: DIANA BRIONES
Fecha de depósito: 23/10/2024
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 23/10/2024

Número de palabras: 14.844
Número de caracteres: 99.694

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes con similitudes fortuitas

N°	Descripciones	Similitudes
1	www.endocrinologiapediatrica.org https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-5173-A167.pdf	
2	www.revista-portalesmedicos.com Hipotiroidismo Congénito: un énfasis en el diagnóstico y tratamiento https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/hipotiroidismo-congenito-un-efasis-en-el-diagnostico-y-tratamiento/	
3	research.manchester.ac.uk https://research.manchester.ac.uk/en/publications/thyroid-scintigraphy-differentiates-subtypes-of-congenital-hypothal--text-Scintigraphy-demonstrated-three-subtypes-GIS-(r...	
4	www.facmed.unam.mx http://www.facmed.unam.mx/sg/css/documentos_pdf/Cat_Maestro_539_GPC_2012/ISSSTE-135_08_HIPOTIROIDISMO_CONGENITO/ISSSTE-135-08-GER_Hipotiroidismo.pdf	
5	psicologiaya.com > Neurodesarrollo: información completa y actualizada https://psicologiaya.com/crecimiento/todo-sobre-neurodesarrollo/#:-text=El-neurodesarrollo-se-refiere-al-proceso-de-crecimiento,que-influye-en-habilidades-cognitivas,motora...	

DEDICATORIA

A mis padres, que con amor convirtieron una etapa de mi vida en la razón de ser Pediatra.

A los pequeños pacientes que deben dejar su momento de diversión y alimentación regular por asistir a consultas y recibir medicamentos, que convierten en paseo el salir en una ambulancia, y por arte de magia convierten cualquier situación por dolorosa que sea en una sonrisa, para su doctora favorita.

A mis pequeños, que supieron vivir con enfermedades crónicas y ya emprendieron su mágico viaje de vuelta a casa; dejan el recuerdo de sus ocurrencias y enseñanza de más humanidad y no vencerse jamás. Y aquellos que continúan en la lucha por una mejor calidad de vida.

A las familias, bendecidas con la presencia de un niño.

“Ser médico es una meta profesional, ayudar a las personas es gratificante al ser humano, ser apoyo en la recuperación de un niño, le da vida al Pediatra”.

AGRADECIMIENTOS

Cursar una especialización es una proeza que es posible gracias a los designios divinos y con el apoyo incondicional de personas que acompañan en el proceso.

Gracias a Dios por considerarme en sus proyectos, y hacer de mi vida profesional para su servicio en la salud de los más pequeños.

A mis padres Monserrate Sabando e Isauro Briones, por sus oraciones que siempre me acompañan, por sus enseñanzas de humanidad y amor que están presentes en todas mis acciones personales y profesionales.

A mis mágicas Abuelitas, Narcisa y Rosa, mis ángeles protectores, desde siempre.

Hermanos, por ser parte de mi historia, por su apoyo incondicional, en especial a mi hermano Stalin, mi mayor y casi padre, por incentivar mis inicios en el aprendizaje.

Sobrinos, mis primeros pacientes.

Padre Elieser Miranda por tenerme en sus oraciones e incentivar a tomar el camino que Dios preparó, para iniciar la especialización.

A mi compañero de vida, Edison, por ser esa voz de mi conciencia que no me deja rendir, mi apoyo en todo momento junto a nuestra Kaira Fabiana, un milagro de vida, cuya existencia demuestra una vez más que el tiempo de Dios es perfecto.

A mis compañeros de guardia y de rotación por su hermandad, y profesionalismo, por convertir esos largos días lejos de casa, en días familiares y productivos.

A mis estimados Docentes por su dedicación y compromiso, con la enseñanza superior.

En especial a mi tutora Dra. María Belén que, con sus conocimientos, compromiso, y profesionalismo, ha logrado orientar en la elaboración de este trabajo.

Tabla de contenido

RESUMEN	XI
ABSTRACT	XII
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	2
1.1. ANTECEDENTES.....	2
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	4
1.5. OBJETIVOS	6
1.5.1. OBJETIVO GENERAL	6
1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
CAPÍTULO II.....	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1. Neurodesarrollo	7
2.2 Desarrollo cerebral fetal y hormonas tiroideas	7
2.3. Instrumentos y pruebas más utilizados en la evaluación del neurodesarrollo infantil.....	9
2.4. Hormonas tiroideas	10
2.5. Hipotiroidismo congénito.....	11
Figura 1: Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo.	12
2.6. Cribado neonatal	13
2.6.1. Tamizaje neonatal.....	14
2.6.1.1. Técnicas de toma de muestra.....	14
2.7. Epidemiología.....	15
2.8. Etiología.....	15
2.9. Factores de riesgo para el retraso en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito.....	16
2.10. Importancia de la detección temprana y el tratamiento en la prevención del retraso en el neurodesarrollo.....	17
2.11. Desarrollo intelectual y motor en pacientes con (HC).....	18
2.11.1. Coeficiente intelectual	19
2.12. La importancia y eficacia de los programas de tamizaje del HC.....	20
2.13. Tamizaje y diagnóstico del HC.....	22

2.14. Diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito (HC).....	22
2.15. Tratamiento farmacológico del HC	23
Figura 2. Dosis inicial de LT4, seguimiento y rangos de T4 y TSH.....	25
2.16. Estudios para determinar la causa del HC	25
2.17. Objetivos del tratamiento del HC	26
2.18. Complicaciones y secuelas del HC	27
CAPÍTULO III	29
3. METODOLOGÍA.....	29
3.1. Tipo de investigación.....	29
3.2. Diseño de Investigación.....	29
3.3. Población de estudio	29
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	29
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	29
Operacionalización de las variables.....	31
3.4 ASPECTOS ÈTICOS.....	32
CAPÍTULO IV	33
4.1 RESULTADOS	33
RELACIÓN DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON EL GÉNERO	33
RELACIÓN DEL HC CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	34
RELACIÓN DEL HC Y EL RETRASO EN EL NEURODESARROLLO	35
LOCALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA GLÁNDULA TIROIDEA CAUSANTE DEL HC	36
RELACIÓN DE LA EDAD EN DIAS DE VIDA EXTRAUTERINA CON EL DIAGNÓSTICO DEL HC Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA	37
EXÁMENES DE LABORATORIO CON PRUEBA CONFIRMATORIA DE HC POSTERIOR AL TAMIZAJE NEONATAL	37
EDAD AL DIAGNÓSTICO E INICIO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON Y SIN RETRASO DEL NEURODESARROLLO	38
RETRASO DEL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE DIAGNÓSTICO DEL HC	39
RETRASO DEL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO	40
SEVERIDAD DEL RETRASO DEL NEURODESARROLLO SEGÚN LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	41
RETRASO EN EL NEURODESARROLLO DE ACUERDO CON EL SEXO.	42

RETRASO EN EL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	43
SEVERIDAD DEL RETRASO EN EL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE COMORBILIDADES	44
HIPOTIROIDISMO POR DISGENESIA/ AGENESIA EN RELACIÓN CON LA SEVERIDAD DEL RETRASO EN EL NEURODESARROLLO	45
ULTRASONIDO TIROIDEO	46
4.4 RECOMENDACIONES	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXOS:.....	2
ABREVIATURAS	3
DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	2

RESUMEN

Antecedentes: se considera que el retraso en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito depende directamente del inicio del tratamiento con Levotiroxina, por lo que, para evitar el daño neurológico, reducir la morbimortalidad y las discapacidades asociadas, a nivel mundial se cuenta con el programa de tamizaje neonatal. **Metodología:** estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico, relacional, de cohorte, realizado en pacientes de 1 mes a 15 años, atendidos con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. **Resultados:** se analizaron un total 136 expedientes, se seleccionaron 115 casos que cumplían con los criterios de inclusión, en donde se encontró una proporción de 3:1 en relación femenino: masculino; la comorbilidad encontrada con más frecuencia fue el síndrome de Down reportada en un 24.7%, así mismo, el diagnóstico se realizó con una mediana de 43.5 días de vida, es decir que dentro de estudios la presencia de TSH inicial tuvo una mediana de 145 uUI/ml; se encontró solo un paciente con hipotiroidismo de causa central; se evidenció una mediana de edad al inicio del tratamiento a los 45 días de vida. El tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento fue una mediana de 0 días y media de 8 días. En el 50.1% de pacientes presentaron retraso del neurodesarrollo. Se encontró que la edad de vida al realizarse el diagnóstico de los pacientes con retraso en el Neurodesarrollo fue por encima de los 40 días de vida es decir que a los 47 días de vida ya tienen cierto grado de retraso en el neurodesarrollo con una P de 0.015. Se evidenció que a mayor tiempo de inicio de tratamiento mayor es el retraso mental que presentan los pacientes. **Conclusiones:** los pacientes que llevaron más de 47 días de vida en iniciar tratamiento han presentado algún grado de discapacidad intelectual. Se comprueba que efectivamente existe una determinación del tiempo de inicio de tratamiento con levotiroxina posterior a la positividad de cribado neonatal en los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito del servicio de endocrinología en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito, levotiroxina, retraso del neurodesarrollo, tamizaje neonatal.

ABSTRACT

Background: it is considered that neurodevelopmental delay in patients with congenital hypothyroidism depends directly on the initiation of the treatment with Levothyroxine, so that, in order to avoid neurological damage, reduce morbidity and mortality and associated disabilities, there is a neonatal screening program worldwide. **Methodology:** observational, retrospective, transverse, analytical, relational, cohort, made in patients from 1 month to 15 years served with the diagnosis of congenital hypothyroidism at the Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante. **Results:** a total of 136 files were analyzed, 115 cases were selected that met the inclusion criteria, a proportion of 3:1 was found in female relationship: male, the comorbidity found more frequently was Down syndrome, reported in 24.7 %, likewise, the diagnosis was made with a median of 43.5 days of life, that is, within studies the presence of initial TSH had a median of 145 uIU/ml, only one patient was found with hypothyroidism of central cause; a median Age at the start of treatment was evidenced at 45 days of age. The time between the diagnosis and the initiation of treatment was a median of 0 days and a mean of 8 days. In 50.1% of patients, they presented neurodevelopmental delay. It was found that the age of life at the time of diagnosis of patients with neurodevelopment delay was above 40 days of life, that is, at 47 days of life, they already have a certain degree of neurodevelopment delay with a P of 0.015. It was evidenced that at a longer the time of initiation of treatment, the greater the mental retardation presented by patients. **Conclusions:** patients who had been able to start treatment for more than 47 days have some degree of intellectual disability. It is verified that there is indeed a determination of the start of treatment with levothyroxine after the positivity of neonatal screening in patients with a diagnosed of congenital hypothyroidism of the endocrinology service at the Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante.

Keywords: congenital hypothyroidism, levothyroxine, neurodevelopment delay, neonatal screening.

INTRODUCCIÓN

Este proyecto se realiza para la investigación del impacto del neurodesarrollo en relación con el inicio del tratamiento con levotiroxina, posterior a la realización del tamizaje neonatal en pacientes con hipotiroidismo congénito (HC), la cual se considera una de las primeras causas prevenibles de retraso mental en la infancia.

El daño cerebral está condicionado por el tiempo que transcurre para el inicio del tratamiento, por lo que aquellos recién nacidos que se detectan e inician tratamiento en los primeros días de vida llegan a alcanzar un coeficiente intelectual normal o casi normal reduciendo la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dicha enfermedad.³

El desarrollo y la maduración cerebral dependen de las hormonas tiroideas,¹ que desempeñan un papel crucial en el neurodesarrollo temprano, por lo que el HC grave no tratado da como resultado el déficit neurológico, que incluyen discapacidad intelectual, espasticidad y trastornos de la marcha y la coordinación.⁴

A nivel mundial existen programas de tamizaje neonatal, siendo los primeros desde 1970, y a lo largo de estas décadas han demostrado su eficacia en la historia natural de la enfermedad, eliminando los graves déficits del desarrollo neurológico resultantes del diagnóstico tardío.⁴

En general, la prevalencia del HC es de 1 de cada 3,000 a 1 cada 4,000 recién nacidos. Los últimos informes muestran que la incidencia de HC primaria puede estar incrementando en algunos países, especialmente en casos con una glándula tiroidea normalmente localizada (eutópica) y una disfunción más leve. Las razones de esto siguen sin esclarecerse, pero pueden estar conexas con cambios en los umbrales de detección.⁴

CAPÍTULO I

1.1. ANTECEDENTES

En el siglo XV, las personas que padecían del hipotiroidismo congénito (HC) eran llamados estúpidos; no fue hasta la década de los 70 cuando se logró demostrar que el coeficiente intelectual de un niño con HC, dependía de la edad de inicio del tratamiento, lo que motivó a Dussault y colaboradores en 1974 a instaurar el programa Quebec, en el cual, se adaptó el radio inmunoensayo (RIA) de T4 para usar manchas de sangre seca sobre papel de filtro, lo que hoy se conoce como el primer programa de detección de tamizaje neonatal (TN) de hipotiroidismo congénito.¹⁶ Desde entonces a nivel mundial se han desarrollado programas de tamizaje neonatal consiguiendo disminuir la incidencia de retraso del neurodesarrollo.

El Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal es posible en el Ecuador desde del 02 de diciembre de 2011, mediado por un acuerdo entre el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y Tecno Suma Internacional, empresa con más de 27 años de experiencia en patologías de errores congénitos del metabolismo y es utilizada en Venezuela, México, Brasil, Argentina y Colombia.

La cobertura a nivel nacional es de 1.885 unidades operativos de salud, de las cuales 1.881 pertenecen al Ministerio de Salud Pública, 1 al hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) en Ambato, 2 unidades son de la Junta de Beneficencia de Guayaquil y 1 funciona de manera particular en la ciudad de Cuenca.

Retraso en el neurodesarrollo.

El atraso es definido por la Real Academia Española (RAE), como la deficiencia en algún aspecto en el desarrollo de una persona ya sea de tipo físico o intelectual.¹

Neurodesarrollo, se lo conoce como un proceso ordenado, en donde el cerebro adquiere una organización crecientemente compleja manifestando nuevas habilidades funcionales hasta promover un desarrollo humano correcto funcionalmente conocido.²

Por lo anterior podemos definir al atraso en el neurodesarrollo como: un trastorno del neurodesarrollo (TND), a causa de un desarrollo anormal del cerebro que interrumpe el proceso de la organización creciente de las habilidades funcionales. Por otro lado, en base al escaneo del estado del arte es nombrado como: retraso del neurodesarrollo, siendo ésta una condición en donde, las habilidades motoras, lingüísticas y sociales del infante están por debajo de lo esperado para su edad.³

Las hormonas tiroideas son importantes en el desarrollo cerebral, de manera especial se ha estudiado su implicancia en la migración neuronal, sinaptogénesis y en el proceso de mielinización que se produce durante los primeros 3 años de vida. El hipotiroidismo que comienza en los primeros meses de vida; originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central, que solo puede ser evitado mediante la detección y tratamiento urgente y temprano. Por ello, desde la década de los 70 hasta la actualidad se aplica el tamizaje neonatal, el cual tiene por objetivo evitar el daño neurológico y reducir la morbilidad, mortalidad y las discapacidades asociadas, considerándose un marcador de salud en ciertos países.²³

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hipotiroidismo congénito es una causa prevenible de retraso mental, es una de las causas más comunes de consulta en endocrinología pediátrica. En Ecuador a pesar de tener una guía para el manejo y abordaje del HC cuando es diagnosticado a través del tamizaje neonatal, no se tienen datos sobre el impacto del inicio del tratamiento con levotiroxina en la población pediátrica y el riesgo de retraso en el neurodesarrollo.

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es el tiempo de inicio oportuno del tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo congénito para evitar el riesgo de retraso en el neurodesarrollo?

1.4. JUSTIFICACIÓN

Este estudio es relevante, porque, desde el punto de vista teórico- investigativo llenará un vacío de las causas de la problemática investigada: población con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, desde un enfoque práctico, se definirán las consecuencias y posibles falencias en la adquisición de información en los expedientes clínicos, lo que lo llevará a ser relevante en el impacto social; al entender que el hipotiroidismo congénito es una enfermedad, que podría representar graves afectaciones en el sistema nervioso central y en el desarrollo infantil que requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Nuestro país presenta una alta incidencia, siendo una causa frecuente y prevenible de retraso mental en la infancia, cuyo pronóstico depende del tiempo para el inicio del tratamiento, de acuerdo a estudios previos de países europeos y latinoamericanos que reportan que la premura terapéutica con levotiroxina, logra un cociente intelectual normal o casi normal reduciendo la morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas.

En consecuencia, prevenir el trastorno del neurodesarrollo (TND) en pacientes con HC, es de vital importancia para asegurar un desarrollo óptimo durante la infancia. El HC es una enfermedad en la cual la glándula tiroides no produce suficiente hormona tiroidea desde el nacimiento. Esto puede tener graves consecuencias para el desarrollo neurológico de los niños, ya que la hormona tiroidea es esencial para el crecimiento y maduración del sistema nervioso⁶.

Por ello este estudio busca asociar el tiempo de inicio de tratamiento luego del diagnóstico inicial por tamizaje neonatal y el riesgo de presentar retraso en el neurodesarrollo ya que

se ha estimado que, los costos evitados de por vida en la atención de niños en los que se previene la discapacidad intelectual como resultado de la detección temprana y, por lo tanto, inicio de tratamiento, superan los costos de detección y diagnóstico por un amplio margen.

1.5. OBJETIVOS

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Optimizar el tiempo de inicio del tratamiento con levotiroxina para evitar el riesgo de retraso en el neurodesarrollo

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Describir la población de estudio según variables sociales (edad, sexo), y condición de salud en los pacientes con hipotiroidismo congénito atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

2.- Identificar el valor promedio de TSH, y T4 libre iniciales en los pacientes con hipotiroidismo congénito atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

3.- Comprobar el tiempo transcurrido en días entre el diagnóstico inicial por primer cribado neonatal y el inicio de tratamiento con levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo congénito atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

4.- Determinar los factores que influyen en la adherencia al tratamiento en los pacientes con HC atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

5.- Conocer la tasa de morbilidad de los pacientes diagnosticados con HC en los pacientes atendidos en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

1.6. HIPÓTESIS

Existe retraso en el neurodesarrollo dependiente del tiempo de inicio de tratamiento con levotiroxina posterior al resultado del tamizaje neonatal en los pacientes del servicio de Endocrinología del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Neurodesarrollo

El neurodesarrollo se refiere al proceso mediante el cual el sistema nervioso se desarrolla y madura, tanto estructural como funcionalmente, a lo largo de la vida desde la concepción. Este proceso abarca la formación inicial del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario, la proliferación y migración neuronal, la formación de conexiones sinápticas, la mielinización de los axones y la maduración de diversas funciones cognitivas y motoras.

2.2 Desarrollo cerebral fetal y hormonas tiroideas

El Desarrollo Embrionario: comienza con la formación del tubo neural, que eventualmente dará origen al sistema nervioso central (SNC) y al sistema nervioso periférico (SNP).²⁸ Desde las primeras semanas del embarazo, alrededor de la sexta semana, el embrión comienza a desarrollar la glándula tiroides, que es fundamental para la producción de hormonas tiroideas.

Inicialmente, la hormona tiroidea materna, suple al feto de su acción, hasta que su propia glándula adquiera la madurez suficiente. Desde el primer trimestre, las hormonas tiroideas ya se encuentran en actividad: facilitan la proliferación celular en el cerebro fetal y promueven la migración de neuronas a sus ubicaciones específicas dentro del cerebro en desarrollo. Esto es transcendental para la formación de las estructuras cerebrales básicas. A partir de la semana 12, el feto empieza a producir sus propias hormonas

tiroideas, especialmente la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Estas hormonas son vitales para el desarrollo del cerebro y otros órganos, en la corteza cerebral; las hormonas tiroideas regulan la expresión de la proteína Reelina, esencial para la distribución de las neuronas corticales en capas.²⁸

Durante el desarrollo fetal y neonatal se inicia con la multiplicación neuronal y migración a ubicaciones específicas dentro del cerebro y la médula espinal, formando las estructuras cerebrales básicas.²⁸ En el cerebelo el proceso de migración de las células granulares de la capa germinal externa hacia la capa granular interna, que ocurre en las últimas etapas, también precisa de las hormonas tiroideas.

En el segundo y tercer trimestre, las hormonas tiroideas continúan desempeñando un papel fundamental en la diferenciación neuronal; es decir, la especialización y maduración de las células nerviosas. También son importantes para la formación de sinapsis, las conexiones entre neuronas que permiten la comunicación neuronal efectiva.²⁸ Teniendo un efecto muy marcado sobre la sinaptogénesis, en parte mediante el desarrollo del árbol dendrítico, mediante el control de la expresión de proteínas de sinapsis, como la sinaptofisina. A medida que las neuronas se establecen en su lugar, crean redes neuronales complejas que son fundamentales para la función cerebral.²⁸

La mielinización es el proceso en el cual, las fibras nerviosas son revestidas con mielina, que permite el aislamiento eléctrico y con ello facilitar la propagación rápida de los impulsos nerviosos. Durante el tercer trimestre y en los primeros años de vida, las hormonas tiroideas son necesarias para la mielinización adecuada de las fibras nerviosas, un proceso crucial para la transmisión rápida y eficiente de señales nerviosas. Este período es esencial para el desarrollo funcional completo del cerebro. La mielinización es uno de los principales procesos controlados por las hormonas tiroideas, que actúan de

manera directa en la diferenciación de los oligodendrocitos y con ello, en la expresión de los genes de mielina.²⁸

A lo largo de la infancia y la adolescencia, se desarrollan y perfeccionan habilidades como el lenguaje, la percepción sensorial, la memoria, la atención, el control motor y las habilidades sociales.²⁸ Las hormonas tiroideas afectan directamente el desarrollo de habilidades cognitivas, como el aprendizaje y la memoria, así como el desarrollo motor. Deficiencias en la producción de hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal pueden llevar a retrasos cognitivos y neuromotores significativos.²⁸

2.3. Instrumentos y pruebas más utilizados en la evaluación del neurodesarrollo infantil

- Bayley Scales of Infant and Toddler Development (Bayley-III): esta prueba evalúa el desarrollo de niños desde el nacimiento hasta los 42 meses de edad. Incluye escalas cognitivas, motoras y de comportamiento adaptativo.¹³
- Escala de Desarrollo Psicomotor de Brunet-Lézine: es una herramienta diseñada para evaluar el desarrollo psicomotor de niños de 0 a 30 meses, utilizada especialmente en contextos pediátricos y de salud infantil.¹³
- Escala de Desarrollo Infantil de Gesell: evalúa el desarrollo en áreas como adaptación social, motricidad gruesa, motricidad fina, lenguaje y desarrollo cognitivo en niños de 0 a 6 años.¹³
- Escala de Desarrollo de Peabody (PDMS-2): se centra en evaluar el desarrollo motor grueso y fino en niños de 0 a 6 años.¹³
- Escala de Valoración del Desarrollo (EDV-R): evalúa de manera global el desarrollo infantil, implicando áreas como: habilidades motoras, lenguaje, adaptación social y funciones cognitivas.¹³

- Escala de Evaluación del Desarrollo de Hawaii (HDOA): permite la evaluación global del desarrollo infantil, es útil desde el nacimiento hasta los 6 años, su enfoque está dirigido hacia áreas de desarrollo físico, motor, social y emocional.¹³
- Escala de Evaluación de Denver II: es una revisión actualizada del Test de Denver original, utilizada para evaluar el desarrollo de niños desde el nacimiento hasta los 6 años en cuatro áreas principales: lenguaje, motricidad gruesa, motricidad fina y sociabilidad.¹³

Estas pruebas son utilizadas por profesionales de la salud y educación para evaluar el desarrollo infantil y detectar posibles retrasos o dificultades en áreas específicas del neurodesarrollo. Cada una tiene sus propias características y enfoques, adaptándose a diferentes contextos y necesidades de evaluación.

2.4. Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas (T3, T4), juegan un papel crucial en el desarrollo cerebral fetal, desde las primeras etapas del embarazo hasta la finalización del desarrollo. Las cuales son esenciales para el desarrollo y maduración del SNC del feto, regulando la expresión genética y en los procesos claves como la mielinización y la diferenciación de neuronas y células gliales. Durante el embarazo, la glándula tiroidea fetal alcanza su madurez entre las semanas 11 y 12, y comienza a secretar hormonas tiroideas alrededor de la semana 16. Antes de esto, el feto depende de las hormonas tiroideas maternas para su desarrollo neurológico normal.¹³

El déficit de hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal y neonatal, puede originar afectaciones neurológicas graves, como: retraso mental, sordera y espasticidad. Incluso, un descenso leve en los niveles maternos de hormona tiroidea durante el primer trimestre de embarazo, se ha asociado con una disminución del coeficiente intelectual en el recién nacido.

Por otro lado, los niveles elevados de hormonas tiroideas en el feto también pueden causar daño neurológico. Las hormonas tiroideas tienen efectos muy marcados sobre la sinaptogénesis, el desarrollo del árbol dendrítico y la expresión de proteínas sinápticas, siendo cruciales para la maduración del cerebelo y otras estructuras cerebrales.¹³

2.5. Hipotiroidismo congénito

El **hipotiroidismo congénito** se define como una condición médica en la que un recién nacido tiene una función tiroidea deficiente o ausente desde el nacimiento. Se manifiesta ante la insuficiente producción de hormona tiroidea por la glándula tiroides. Las causas más comunes de esta afección son los problemas en el desarrollo de la tiroides fetal, trastornos genéticos o defectos cromosómicos.

Además, ciertos factores de riesgo pueden aumentar las probabilidades de presentar hipotiroidismo congénito, como antecedentes familiares de la enfermedad,³⁷ exposición a la radiación en el útero, deficiencia de yodo durante el embarazo o infecciones virales maternas. Es fundamental diagnosticar y tratar esta condición lo antes posible para evitar posibles complicaciones en el desarrollo del niño.³⁷

Los pacientes con HC no presentan síntomas al inicio; sin embargo, con un pronóstico neurológico correcto y oportuno se puede prevenir.⁴ Esta patología de carácter congénito (ver figura 1), presenta rasgos universales, especialmente el HC primario, causante de las alteraciones endocrinas del recién nacido; aproximadamente el 80% de los casos se deben a disgenesia tiroidea y el 20% a dishormogénesis tiroidea.⁸

Se lo clasifica como: primario; si la falla se localiza a nivel de la glándula tiroides; de tipo secundario, al presentarse un déficit de la hormona que estimula la tiroides (TSH); o terciario, cuando se presentan fallas en la producción de la hormona liberadora de TRH.²³

Entre las causas de HC primario, están las alteraciones primarias del desarrollo de la glándula (disgenesia) y de la biosíntesis hormonal, (dishormogénesis). La disgenesia

comprende una serie de alteraciones del desarrollo, que van desde la ausencia total de la glándula tiroidea (“atirosis”), a la presencia de remanentes de la glándula que pueden estar localizados en la región anatómica normal (hipoplasia) o en algún lugar de la zona de descenso habitual a través del conducto tirogloso (ectopia).³²

Hipotiroidismo congénito (HC)	
1. HC primario	2. HC periférico
<p>A. Permanente</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Disgenesias tiroideas, agenesia, hipoplasia, ectopia. <ul style="list-style-type: none"> ● Esporádicas ● Genéticas (Genes TSH-R, TIF1/ ○ Dishormogénesis hereditarias (AR) <ul style="list-style-type: none"> ● Insensibilidad a la TSH genes: TSH-R, prot. Gsa (PHP Ia) (PHPIb) ● Defectos captación-transporte de yodo: gen NIS/S2C5A5 ● Defectos organificación del yodo: <ul style="list-style-type: none"> -Defectos tiroperoxidasa: gen TPO -Defectos sistema generador H₂O₂: gen DUOX2/THOX ● Defectos síntesis de tiroglobulina (TG): gen TG. Expresión reducida TTF1 	<ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: gen TRβ ● Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: gen MCT8 <p>Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas: gen SECISBP2</p>

Figura 1: Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo.

Fuente: Ares et al. (2019).

La deficiencia de las hormonas tiroideas a causa de alteraciones en la glándula, en la síntesis o en el transporte intracelular a las células blancas, las cuales, son indispensables para el desarrollo físico y mental de los niños en su vida prenatal y posnatal. Estas hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), son necesarias para el crecimiento y maduración de sistema central, de manera especial se ha estudiado su implicancia en la migración neuronal, sinaptogénesis y en el proceso de mielinización, que se produce durante los primeros 3 años de vida, además es importante a nivel óseo, pulmonar y cardiaco; ambas hormonas contienen yodo, 4 átomos por molécula para la T4

y 3 para la T3, elemento esencial para la sinergia catecolaminas que aumentan el metabolismo.^{13,15,16,23}

Es importante tener en cuenta que no todos los niños con HC experimentarán un retraso en el neurodesarrollo. Sin embargo, en 1:3000 a 4000 casos con esta afección suele ser permanente; en dependencia, a la gravedad de la deficiencia de hormona tiroidea y la prontitud con la que se inicie el tratamiento adecuado se determinará el pronóstico del desarrollo neurológico.⁷

El retraso del neurodesarrollo en pacientes con HC, puede manifestarse de diferentes maneras. Algunos pueden presentar un retraso en el desarrollo físico: como sostén cefálico, sedestación, deambulación. Otros pueden tener dificultades en el desarrollo cognitivo: como el lenguaje, la memoria y la capacidad de aprendizaje. Además, pueden expresar problemas conductuales y socioemocional.

Es fundamental identificar y diagnosticar el HC de forma temprana para iniciar rápidamente el tratamiento y evitar cualquier retraso en el neurodesarrollo. El tratamiento consiste en administrar oportunamente hormona tiroidea sintética: levotiroxina; la cual ha demostrado su efectividad en diagnósticos confirmados.¹⁴

2.6. Cribado neonatal

Para la asociación española de pediatría (AEP), el cribado neonatal es también conocido como la prueba de talón, la cual consiste en un análisis de sangre que se le realiza a los recién nacidos para detectar enfermedades de tipo metabólicas que provoquen un mal funcionamiento de diversos órganos y den lugar al retraso mental y trastornos del crecimiento y desarrollo, en donde, se buscan las más frecuentes y que requieran de un pronto tratamiento como es el HC.⁵ En Ecuador a partir del 2013 existe un programa de tamizaje neonatal “Con Pie derecho, la huella del futuro” que se pesquisa 4 enfermedades

metabólicas: hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fenilcetonuria y galactosemia.

2.6.1. Tamizaje neonatal

El tamizaje neonatal es un proceso que implica la recopilación de muestras de sangre del talón del neonato o del cordón umbilical para detectar posibles trastornos metabólicos o genéticos en recién nacidos.

2.6.1.1. Técnicas de toma de muestra

- Toma de sangre del cordón umbilical

Muestras bien tomadas: deben completar los círculos marcados en el papel filtro, a ambos lados.

Muestras mal tomadas: deben evitarse que estas estén sobresaturadas, insuficientes o contaminadas. Condicionando así, la precisión de los resultados.⁴²

- Extracción de muestras sanguíneas

Punción del Talón: esta técnica es comúnmente utilizada en recién nacidos, pero se desaconseja en recién nacidos a término debido a la preferencia por la punción venosa.

Punción venosa: esta técnica es preferible en recién nacidos a término ya que reduce el dolor y las complicaciones asociadas.⁴³

2.6.1.2. Requisitos para la toma de muestra

- **Personal capacitado:** la aplicación de esta técnica debe ser efectuada por una persona capacitada y no relacionada con el paciente.
- **Esterilidad:** es importante mantener la esterilidad durante el procedimiento para evitar contaminación de la muestra.
- **Identificación del paciente:** la muestra debe ser correctamente rotulada con el nombre del paciente y el tipo de estudio solicitado.

- **Transporte de la muestra:** la muestra debe ser transportada a temperatura ambiente a la unidad de procesamiento antes de dos horas de obtenida.

2.6.1.3. Consideraciones especiales

- **Contaminación:** la tarjeta de papel filtro con la muestra de sangre puede contagiarse con otros líquidos o microorganismos, lo que puede afectar la precisión de los resultados.
- **Coagulación:** la sangre del cordón umbilical se puede coagular si no se extrae en un plazo razonable, lo que puede afectar la calidad de la muestra.⁴²

2.7. Epidemiología

El HC, es el trastorno endocrino más frecuente y común en el recién nacido, teniendo una prevalencia en el mundo de 1 por cada 3000 recién nacidos y su incidencia de 1 por cada 3000/4000 habitantes, aumentando en madres mayores de 39 años y embarazos múltiples. Estadísticamente, el 5% de los afectados presenta manifestaciones clínicas durante el primer mes; sin embargo, la tasa de letalidad es del 20%.¹⁵ En nuestro país, región Sierra, la prevalencia es de 1 por cada 1500 recién nacidos.¹⁷

2.8. Etiología

La deficiencia de yodo es la causa principal del HC; por otro lado, en regiones con suficiencia de yodo, en general se presentan casos esporádicos, siendo gran parte, por disgenesia tiroidea o atireosis, en un 20 al 30% de los casos.¹⁶

Por efecto de la presente y, para dar respuesta al objetivo general planteado: Optimizar el tiempo de inicio del tratamiento para evitar el riesgo de retraso en el neurodesarrollo en los pacientes con hipotiroidismo congénito se considera como: el estudio de un trastorno

del neurodesarrollo, a causa de un desarrollo anormal del cerebro que interrumpe el proceso de la organización creciente de las habilidades funcionales, la cual, promueve la deficiencia de la hormona tiroidea que se determinará por medio de los registros del cribado neonatal.

2.9. Factores de riesgo para el retraso en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito

Algunas condiciones incrementan las probabilidades de retraso en el neurodesarrollo en el HC. Entre otras se incluyen:

- **Diagnóstico tardío:** si el HC no se diagnostica y trata de manera oportuna, exponiendo al neonato al retraso en el neurodesarrollo, del aprendizaje y condenado al retraso mental severo. Por ello, es crucial realizar pruebas de detección temprana para identificar cualquier deficiencia de hormona tiroidea en los recién nacidos.
- **Gravedad de la deficiencia de hormona tiroidea:** la gravedad de la deficiencia de hormona tiroidea, puede influir en el riesgo de retraso en el neurodesarrollo. Cuanto mayor sea la deficiencia, mayor será la probabilidad de que se produzca un retraso en el desarrollo neurológico.
- **Duración de la deficiencia de hormona tiroidea:** si la deficiencia de hormona tiroidea persiste durante un período prolongado, sin tratamiento adecuado, el riesgo de retraso en el neurodesarrollo aumenta significativamente. Es esencial, iniciar el tratamiento lo antes posible para evitar cualquier daño neurológico irreversible.

- **Cumplimiento del tratamiento:** el seguimiento adecuado del tratamiento con hormona tiroidea sintética es crucial para evitar el retraso en el neurodesarrollo. El incumplimiento del tratamiento puede conducir a un desarrollo subóptimo.
- **Factores genéticos y ambientales:** algunos pacientes pueden tener predisposición genética a retrasos neuronales, lo cual puede interactuar con el HC. Además, factores ambientales adversos pueden afectar aún más el desarrollo.
- El nivel socioeconómico de la familia fue la variable que tuvo la asociación más fuerte con el desempeño cognitivo de los pacientes afectados con HC

2.10. Importancia de la detección temprana y el tratamiento en la prevención del retraso en el neurodesarrollo

Una vez que se diagnostica el HC, se debe iniciar de manera inmediata el tratamiento con hormona tiroidea sintética. Se administra diariamente y reemplaza las hormonas tiroideas. El tratamiento temprano puede ayudar a prevenir el retraso en el neurodesarrollo y promover un desarrollo óptimo. Es importante destacar que el tratamiento debe ser continuo y ajustado según las necesidades individuales del paciente. En los controles se busca monitorear los niveles de hormonas tiroideas para garantizar una terapia adecuada y minimizar el riesgo de retraso en el neurodesarrollo.

Los programas de cribado neonatal, que se realizan poco después del nacimiento, son esenciales para identificar a los neonatos que pueden tener HC.⁹ El cribado neonatal generalmente implica una prueba de sangre para medir los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en el recién nacido. Si los niveles de dicha hormona están elevados por encima de 40 uUI/l, se inicia tratamiento inmediatamente, si la TSH está entre 40 y 20 uUI/l se realiza una prueba adicional para confirmar el diagnóstico de HC.⁹

2.11. Desarrollo intelectual y motor en pacientes con (HC)

El HC puede tener efectos inflexibles en el desarrollo intelectual de los pacientes, no tratados o tratados tardíamente, quienes desarrollan un coeficiente intelectual más bajo en comparación con los niños sanos. Los déficits cognitivos más comunes incluyen: problemas de atención, memoria y habilidades de procesamiento visual y auditivo,³³ con dificultades en el aprendizaje, especialmente en áreas como: lectura, escritura y matemáticas.

La hormona tiroidea ejerce un papel crucial en la regulación del metabolismo y el crecimiento, así como en el desarrollo y funcionamiento normal del sistema nervioso. Corresponde recalcar que, debido a la falta de hormona tiroidea, pueden experimentar retrasos en el desarrollo motor, centrado en el aprendizaje de habilidades motoras gruesas y finas, el equilibrio y la coordinación. También puede afectar negativamente el tono muscular y la fuerza, lo que puede dificultar la capacidad de los pacientes para alcanzar los hitos motores esperados para su edad.

Diversos estudios han venido investigando sobre el impacto en el desarrollo mental. Algunos informaron que el tratamiento apropiado da como resultado un desarrollo estadísticamente normal en los pacientes con CH,^{29,31} hasta un diagnóstico de no más de 6 meses de edad,³⁰ en contraparte, otros evidenciaron el deterioro intelectual a pesar del tratamiento temprano, como es el caso del estudio realizado en Isfahán, en el que se compararon 120 niños en 3 grupos; el de control, el (TCH) para el transitorio y el (PCH) para el permanente, donde, se estudió la puntuación del CI (verbal, rendimiento y en escala completa); el estudio expuso que la puntuación media del coeficiente intelectual del grupo de control era superior a TCH y PCH.²¹

Una de las variables más determinantes a largo plazo en las afecciones intelectuales para pacientes con HC, es la dosis inicial de levotiroxina, Salerno et al.³³ identificó que la dosis

de levotiroxina de 10,1-15,0 μ g/kg por día, tiene mejores resultados que la dosis previamente recomendada de 6,0 a 8,0 μ g/kg por día, cuyo efecto fue la normalización temprana de la concentración sérica de TSH. Además, expuso que si la normalización de las concentraciones séricas de TSH, se estabilizaban dentro de los primeros 3 meses de vida también se asocia a un mejor resultado intelectual. Así mismo, se demostró que el crecimiento y la maduración de la edad ósea no son afectados por una dosis tan alta por lo que el miedo al tratamiento excesivo es injustificado.

2.11.1. Coeficiente intelectual

La severidad del HC puede valorarse sobre la base de los niveles séricos de T4L de: < 0,40, severo retraso de la maduración ósea (presencia de núcleos distales de fémur y proximales de la rodilla de más de 1 cm al nacimiento) y basándose en la etiología. 0,40 a < 0,80 moderado > 0,8 a 1,10 ng/dL leve.¹¹

Antes, cuando el diagnóstico se hacía de acuerdo a las manifestaciones clínicas, con un índice de Letarte por encima de 7, que evalúa la parte clínica del hipotiroidismo, se observó que el coeficiente intelectual (CI) alcanzado se relacionaba con la edad del diagnóstico.¹¹

Tratamiento con levotiroxina entre los tres y seis meses de vida, el CI promedio era de 71 IQ (rango 35-96), Después del sexto mes, el CI promedio era de 54 (rango 25-80).¹¹

Al comparar los resultados de WISC-IV, las puntuaciones de estos instrumentos están estandarizadas por edad. Para la evaluación individual del control hormonal durante los primeros tres años de vida, los resultados de los exámenes séricos de TSH de cada paciente, realizados desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, entre 0,64 y 13,19 mUI/mL. La dosis inicial de levotiroxina de los pacientes fue de $10,22 \pm 1,82$ mcg/Kg/día, a partir del día 27 después del nacimiento.¹¹

Los participantes fueron clasificados de acuerdo con sus puntuaciones de CI en el WISC-IV. En el grupo CH, el 11,76% de los desempeños de los pacientes fueron considerados extremadamente bajos; el 26,47% fueron limítrofes; el 5,88% promedio bajo; el 38,24% presentó CI promedio; el 14,71% fueron promedio alto; el 2,94% superior y el 0% muy superior.

El nivel socioeconómico de la familia fue la variable que tuvo la asociación más fuerte con el desempeño cognitivo de los pacientes incluyendo el CI.²⁹

La dosis inicial de levotiroxina utilizada para el tratamiento de la HC resultó ser la segunda variable más influyente. Se asoció con puntuaciones de CI, el cual indica que una edad más temprana al inicio del tratamiento se asoció con un mejor resultado cognitivo.

Además, el nivel educativo del cuidador puede asociarse con el desempeño de la fluidez verbal semántica y fonológica del paciente ($p = 0,003$).²⁹

Finalmente, el valor de la concentración sérica de TSH antes del tratamiento se asoció tanto con la memoria episódica visual de 3' como de 30 min ($p = 0,007$ y $p = 0,033$).²⁹

Los datos demuestran retrasos en el diagnóstico y tratamiento de HC, lo que podría resultar en malos resultados neurocognitivos, como se muestra en otros estudios que analizan su relación con el coeficiente intelectual (CI). Se vincula el inicio tardío del tratamiento con consecuencias negativas a largo plazo.

2.12. La importancia y eficacia de los programas de tamizaje del HC

Los programas de tamizaje del HC ofrecen numerosos beneficios y han demostrado resultados positivos. Estos programas permiten identificar a los recién nacidos afectados por esta enfermedad de manera temprana, lo que facilita su tratamiento oportuno; gracias a ello, se ha logrado reducir significativamente la morbilidad y mortalidad asociadas, permitiendo un desarrollo normal y una mejor calidad de vida.

En la agenda de los objetivos del desarrollo sostenible (ODS), se plantea que para el 2030, se deben poner fin a las muertes previsibles de recién nacidos y menores de 5 años. Con lo que se pretende mitigar las repercusiones orgánicas y el daño neurológico, a fin de brindar bienestar del individuo afectado, se considera a ésta, una de las herramientas en salud pública más efectivas que aportan con la reducción de la mortalidad infantil, la discapacidad, el costo socioeconómico, entre otras ventajas.²⁴

Por lo que el consenso y guía publicada en la India sugiere que:

TSH >20 mUI/L con cualquier nivel de FT4: se debe empezar el tratamiento a pacientes a término y pretérmino.⁴¹

>10 TSH <20 mUI/L con FT4 bajo: el tratamiento debe iniciarse en neonatos prematuros y a término.⁴¹

>10 TSH <20 mUI/L y FT4 normal: la TSH debe volver a medirse a las dos semanas en neonatos prematuros y a término. Si la TSH sigue estando por encima de 10 mUI/L, debe iniciarse el tratamiento. En prematuros, si la TSH es inferior a 10 mUI/L, debe volver a medirse 6 y 10 semanas después.⁴¹

6< TSH <10 mUI/L y FT4 bajo: En los prematuros, se debe volver a medir la T4L y la TSH a las dos semanas. Si sigue teniendo el mismo resultado, se debe iniciar el tratamiento con sospecha de hipotiroidismo de causa central. Siempre que la TSH esté por encima de 10 mUI/L, se debe iniciar el tratamiento con sospecha de hipotiroidismo primario. Si la T4 libre está baja en 3-6 semanas y la TSH es normal sin ninguna razón, se debe reiniciar el tratamiento en los recién nacidos a término.⁴¹

FT4 y TSH normales en neonatos prematuros 6< TSH <10 mUI/L y FT4 normal: los pacientes prematuros y a término deben ser derivados a endocrinólogos pediátricos, y el tratamiento debe iniciarse en función de los síntomas clínicos y la ecografía realizada por un endocrinólogo. En caso de no poder acceder a un endocrinólogo pediátrico, se deben

medir la T4 libre y la TSH hasta alcanzar el rango normal. La tendencia al aumento de la TSH también requiere tratamiento. Se debe realizar un seguimiento en los neonatos prematuros y a término. TSH >10 mUI/L persistente a las 6 semanas de vida: iniciar tratamiento.⁴¹

2.13. Tamizaje y diagnóstico del HC

Conocer una descripción detallada del tamizaje y diagnóstico del hipotiroidismo congénito, garantiza una detección temprana y un tratamiento oportuno para prevenir el retraso en el neurodesarrollo.

Durante el cribado neonatal (prueba que se debe realizar entre el segundo y quinto día de vida), se toma una pequeña muestra de sangre del talón del recién nacido. Esta muestra se analiza para medir los niveles de TSH; si los niveles están elevados, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.¹⁰

En el Ecuador, el programa nacional de tamizaje neonatal comenzó a operar en el año 2011, con el objetivo de la detección del HC primario. Para el efecto se mide la concentración de TSH. En el caso de que el neonato presente clínica sugestiva de HC, se recomienda medir TSH y T4 total o T4 libre (T4L) en sangre, aún si la prueba de tamizaje fue normal menor de 15 U/ml. En el caso de niños nacidos con una edad gestacional menor a 37 semanas o con bajo peso para la edad gestacional, que tengan un resultado normal, puede requerir una segunda prueba de tamizaje ante la posibilidad de falsos negativos.¹⁰ Un tamizaje positivo debe de comunicarse de manera inmediata, para la valoración y el tratamiento oportuno, antes de los 15 días de vida.^{11,12}

2.14. Diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito (HC)

Para casos confirmados de HC, el tratamiento debe mantenerse sin interrupción durante los 3 primeros años de vida, lo que asegurará la normofunción tiroidea mientras se

desarrolla la morfología cerebral, tanto en los casos permanentes como transitorios.²³ A esta edad puede realizarse en los casos no diagnosticados la reevaluación diagnóstica.

El daño cerebral es directamente influenciado por el tiempo que transcurre desde el comienzo del hipotiroidismo y el del tratamiento, por lo que aquellos recién nacidos que se detectan e inician tratamiento en los primeros días de vida, llegan a alcanzar un cociente intelectual normal o casi normal¹⁹ reduciendo la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dicha enfermedad.

El diagnóstico clínico neonatal de HC es fácil, es imprescindible tamizar los niveles hormonales en sangre; sin embargo, cuando se sospecha por la presencia de algunos signos y síntomas clínicos como: dificultades respiratorias, cianosis, ictericia persistente, hernia umbilical, letargia, somnolencia, desinterés por la alimentación, llanto ronco, estreñimiento o presencia de una gran fontanela anterior o posterior abiertas, lo más probable es que el hipotiroidismo afecte al producto desde intraútero, es decir que las hormonas tiroideas maternas sean deficientes para el traspaso placentario o ya presenten retraso en el neurodesarrollo. Su valoración debe complementarse con estudios de imágenes, sin retrasar el inicio del tratamiento.

2.15. Tratamiento farmacológico del HC

El tratamiento del hipotiroidismo congénito es de vital importancia para evitar complicaciones y asegurar un desarrollo cognitivo y físico adecuado en los niños afectados.

El diagnóstico del HC se basa en pruebas de laboratorio que evalúan los niveles sanguíneos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hormona tiroidea (T4). La medición de la TSH es la prueba de detección inicial y si los niveles están elevados se confirma con la prueba de la T4. Estas pruebas se realizan idealmente alrededor del tercer día de vida, ya que antes de esa edad los niveles de TSH pueden ser normales debido a la

transferencia transplacentaria de hormonas tiroideas de la madre.³⁸ Además, se pueden realizar pruebas genéticas para identificar mutaciones en los genes responsables del HC.

La guía de práctica clínica en Ecuador, recomienda que se considere: iniciar el tratamiento con levotiroxina inmediatamente sin prescindir de los resultados de la prueba confirmatoria, en el recién nacido que, en la prueba de tamizaje se reporte un nivel de TSH > 40 mU/L. Sin embargo, el algoritmo diagnóstico interpretado recomienda, iniciar tratamiento posterior a un segundo tamizaje y una prueba confirmatoria, lo que representa pérdida de tiempo valioso para el inicio del tratamiento.¹¹

La farmacología por excelencia para el HC es la levotiroxina (LT4); sin embargo, algunos usuarios persistentes o con bajo respuesta positiva a este fármaco se les administra liotironina (LT3) o extracto de tiroides desecado (DTE) para tratar ciertas afecciones de la glándula tiroidea. La LT4 es el tratamiento por elección en su forma sólida y líquida, la cual, se recomienda administrar con una dosis inicial para lactantes con CH, de 10-15 g/kg d. Este fármaco se le debe dar un adecuado seguimiento e ir ajustando la dosificación (ver figura 2) según la gravedad de hipotiroidismo,²⁶ teniendo presente que el tratamiento excesivo o insuficiente prolongado se asocia con un deterioro neurológico y otras complicaciones clínicas.^{30,36}

<p>Dosis inicial de L-T4 : 10 –15 g/kg día</p> <p>Monitoreo de T4 libre en suero (o T4 total) y TSH:</p> <p>A las 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con L-T4</p> <p>Cada 1 a 2 meses durante los primeros 6 meses de vida</p> <p>Cada 2 a 3 meses entre los 6 meses y los 3 años de edad</p> <p>Cada 6 a 12 meses hasta que se complete el crecimiento.</p> <p>4 semanas después de un cambio en la dosis de L-T4</p> <p>Rangos objetivo para T4 libre en suero, T4 total y TSH en tratamiento:</p> <p>T4 libre : mitad superior del rango de referencia para la edad</p> <p>Ejemplo: rango de referencia, 0,8 –2,3 ng/dl, objetivo de 1,4 –2,3 ng/dl</p> <p>T4 total : 10 –16 g/dl en los primeros 2 años de vida; a partir de entonces, superior la mitad del rango de referencia para la edad</p> <p>TSH: 5 mU/litro, óptimamente 0,5-2,0 mU/litro</p>

Figura 2. Dosis inicial de LT4, seguimiento y rangos de T4 y TSH.

Fuente: LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab

2.16. Estudios para determinar la causa del HC

Los estudios epidemiológicos son fundamentales para comprender la incidencia y la prevalencia del hipotiroidismo congénito. Estas investigaciones permiten identificar la frecuencia de esta condición en diferentes poblaciones y determinar posibles factores de riesgo. Además, mediante la recopilación de datos demográficos y clínicos, se pueden establecer correlaciones entre el hipotiroidismo congénito y otras variables, como el género, la edad materna o la presencia de enfermedades subyacentes.

Los cuales proporcionan información sobre el impacto del HC en la salud pública y ayudar a definir estrategias de prevención y detección temprana.

En la investigación titulada: “Comparison Among Two Liquid Formulations of L-thyroxine in the Treatment of Congenital Hypothyroidism in the First Month of Life: A Pilot Study.”, la cual tuvo por objetivo: comparar la eficacia de ambas formulaciones para normalizar los niveles de TSH y T4 en el primer mes de vida y el requerimiento de levotiroxina.¹⁸ Se utilizó una metodología de análisis estadístico, con un enfoque comparativo entre la formulación líquida y en tabletas de L-tiroxina, para los 21 recién

nacidos en el programa de detección neonatal en la región de Piamonte en Italia, de mayo de 2020 a mayo de 2021, la cual dio como resultado el que no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, por lo que se confirma la eficacia para normalizar el perfil hormonal tiroideo en recién nacidos con CH entre soluciones líquidas; sin embargo, por momentos la respuesta parece ser diferente porque sugiere un enfoque individual.¹⁸

En la investigación titulada: “First Experiences with Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Ulaanbaatar, Mongolia la cual tuvo por objetivo: evaluar la prevalencia de CH en Ulaanbaatar, Mongolia, entre 2012 y 2020.³⁵ La selección de los pacientes se ejecutó entre las 24 y las 72 h de edad midiendo la hormona estimulante de la tiroides (TSH), para los 23.002 recién nacidos entre el 2001 y 2020, lo que representó el 6,7% de la población total neonatal de Mongolia.

El estudio dio como resultado que el 72,7% de los pacientes estaban asintomáticos y solo el 27,3% presentó sintomatología de hernia umbilical y la piel fría o moteada, lo que refleja la importancia de los programas de cribado neonatal; en específico, con la detección temprana mediante la prueba de detección neonatal (NBS).³⁵

2.17. Objetivos del tratamiento del HC

Los objetivos del tratamiento del HC son restablecer las hormonas tiroideas en el recién nacido, a sus niveles normales, y a consecuencia prevenir las complicaciones asociadas a esta condición. El principal propósito y más importante es evitar el daño cerebral y el retraso en el desarrollo físico y mental. Se administra una terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina, una hormona sintética que suple este déficit, manteniendo los niveles hormonales dentro de los rangos normales que permitan garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados. El tratamiento debe comenzar lo antes posible después del nacimiento para minimizar los efectos adversos a largo plazo.³⁵

El objetivo del cribado neonatal es prevenir el daño cerebral por falta de la hormona tiroidea permitiendo una detección temprano y suplementación adecuada de T4. Su objetivo principal es la detección y el tratamiento del HC grave y permanente.⁴⁰

En una investigación realizada en Holanda, en donde, fueron evaluados 70 pacientes (edad media 21,5 años), que venían de una preevaluación a los 9,5 años de edad, con una media de inicio del tratamiento a los 28 días de nacidos, donde la herramienta de preselección fue medir las concentraciones de T4 y categorizados en rangos de grave, moderado y leve; con el enfoque de evaluación de las habilidades motoras y cognitivas, se determinó que las complicaciones motoras y cognitivas persisten con el tiempo.²⁰

2.18. Complicaciones y secuelas del HC

El HC puede dar lugar a varias complicaciones. Una de las complicaciones más comunes es el retraso en el desarrollo físico y mental. Los niños con HC no tratado adecuadamente pueden presentar un crecimiento lento, baja estatura y problemas de desarrollo cognitivo. También pueden experimentar hipotermia, letargo, ictericia y dificultad para alimentarse. Otra complicación importante es la hipertensión pulmonar persistente, que puede poner en riesgo la vida del recién nacido si no se detecta y trata de manera oportuna. Además, en neonatos con HC no controlado presentan un mayor riesgo de sufrir convulsiones, infecciones respiratorias frecuentes y problemas auditivos.³⁴

Las secuelas del HC pueden tener efectos significativos en el desarrollo físico de los niños afectados. Uno de los principales efectos es el retraso en el desarrollo óseo, lo que puede llevar a un crecimiento lento y por ende menor estatura y talla baja patológica en relación con sus coetáneos. Además, el HC también puede causar un aumento de peso excesivo, ya que afecta el metabolismo³⁷ y la regulación de la temperatura corporal.

También puede conducir a problemas de obesidad (mixedema)³⁹ y dificultades en la pérdida de peso. Otro efecto común es la disminución de la fuerza y tono muscular, lo

que puede afectar la capacidad motora y el desarrollo de habilidades físicas. En general, es importante realizar un seguimiento y tratamiento adecuado del HC para minimizar los impactos en el desarrollo físico y proporcionar a los afectados la mejor calidad de vida posible.

Los efectos nocivos (secuelas) que se ha estudiado sobre el HC se han venido detectando desde 1962, cuando la química Evelyn Brower Man descubrió que los bebés con bajo niveles hormonales en la glándula tiroides eran propensos a desarrollar una discapacidad cognitiva.²² En el año 1975 se implantó en todo el mundo el cribado neonatal lo que dio como resultado una mejora significativa en la erradicación del desarrollo neurológico deficiente causado por esta enfermedad.²¹

En la actualidad se ha demostrado que este padecimiento es tratable desde los primeros meses de la concepción del feto, demostrando que la T4 atraviesa la placenta en cantidades suficientes para normalizar la triyodotironina (T3). Así mismo, se demostró la importancia de la transferencia materno-fetal de T4 que en ciertos casos es la única fuente de hormona para el feto.

Aunque se desconoce el momento preciso para la intervención con tiroxina para prevenir el daño cerebral en la descendencia, existen datos limitados que sean útiles. Liu y cols.² informaron sobre ocho madres que fueron diagnosticadas y tratadas por hipotiroidismo autoinmune entre las 5 y 10 semanas de gestación. Sus niveles circulantes de tiroxina se normalizaron entre las semanas 13 y 28 de gestación.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de investigación

- a. Según la intervención del investigador: Observacional
- b. Según la planificación de la toma de los datos: Retrospectivo
- c. Según el número de ocasiones que se mide la variable de estudio: Transversal
- d. Según el número de variables analíticas: Analítico

3.2. Diseño de Investigación

Estudio de cohorte, observacional, analítico

3.3. Población de estudio

Pacientes atendidos con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, que cuenten con el tamizaje neonatal, en el hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico inicial de hipotiroidismo congénito con cribado neonatal con tratamiento pautado
- Pacientes de 1 mes a 15 años que cuenten con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en la historia clínica y evaluación del neurodesarrollo mediante el test de Denver

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con síndrome de Down
- Pacientes con alteraciones neurológicas orgánicas
- Pacientes con otros síndromes y otras causas de hipotiroidismo.
- Pacientes con hipotiroidismo congénito sin cribado neonatal
- Pacientes con trastornos metabólicos

Universo: 136 pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología Pediátrica, del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, durante el periodo 2015-2022, con diagnóstico de hipotiroidismo congénito

Muestra: 115 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito derivados al programa de tamizaje neonatal, por resultado positivo para hipotiroidismo, que iniciaron tratamiento, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Análisis de la información

Los datos recabados fueron analizados mediante un software estadístico (SPSS).

Se realizó un análisis de estadística descriptiva.

Se calcularon para las variables cualitativas se reportaron en frecuencia ponderadas al 100%.

Para las variables cuantitativas se realizó un análisis en medidas de tendencia central.

La asociación estadísticamente significativa se determinó mediante $p,0.05$.

Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión*			
Retraso en el Neurodesarrollo Test de Denver	Leve (1) Moderado (2) Severo (3)	Cualitativa	Ordinal
Variables independientes, predictivas o asociadas*			
Edad	0-15 días (1) 16-30 días (2) 1-3 meses (3) 3 -6 meses (4) > 6 meses (5)	Cuantitativa	Continua
Sexo	Masculino (1) Femenino (2)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Etnia/raza	Blanco (1) Negro (2) Mestizo (3) Indígena (4) Otros (5)	Cualitativa	Nominal Politómica
Indicadores de laboratorio TSH	6 – 20 m/UL (1) 21– 40 m/UL (2) >40 m/UL (3)	Cuantitativa	Continua
Indicadores somato métricos al nacimiento: Peso	Bajo (1) Adecuado (2) Elevado (3)	Cualitativa	Ordinal
Talla	Bajo (1) Adecuado (2) Alta (3)	Cualitativa	Ordinal
Adherencia al tratamiento	Si (1) No (2)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Comorbilidades	Si (1) No (2)	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Variables intervinientes (sólo especificar si el nivel de investigación es explicativo) *			
Tiempo de inicio de tratamiento posterior a resultado de cribado neonatal	1- 6 días (1) 7 - 14 días (2) 15 - 30 días (3) >30 días (4)	Cuantitativa	Continua

3.4 ASPECTOS ÈTICOS

El presente estudio no presenta conflictos de interés. Se tomó en cuenta la protección de datos personales, la publicación de los datos clínicos es con fines académicos.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

ANTECEDENTES PERINATALES

Se analizaron un total 136 expedientes de pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de endocrinología, del Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante. con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, de los cuales se seleccionaron para este estudio un total de 115 casos que cumplían con los criterios de inclusión

Los pacientes tuvieron una edad gestacional promedio de 38.2 semanas de gestación (SDG), mediana de 38 SDG, mínimo de 33 y máxima de 42 SDG. El peso al nacimiento tuvo una media de 3013 g, mediana de 3055 g, mínimo de 1792 y máximo de 4000 g, con una talla promedio de 48.9 cm, mediana 49 cm, mínimo de 43 y máximo de 55 cm. En 24.7% de los pacientes se documentó comorbilidad. La comorbilidad más frecuente fue el Síndrome de Down en 1 caso; se documentó asociación a hiperplasia suprarrenal congénita.

Se evaluó la relación del género en hipotiroidismo congénito, se observó que 93 pacientes equivalentes al 80.87% de la población de estudio correspondió al género femenino y 22 pacientes (19.13%) al género masculino (ver gráfico 1).

RELACIÓN DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CON EL GÉNERO

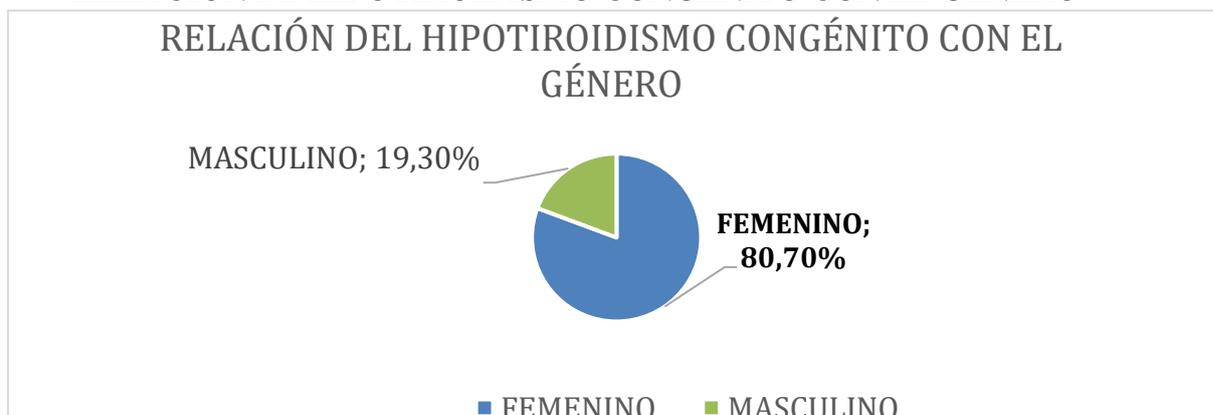


Gráfico n° 1.- Predominio de género en hipotiroidismo congénito

Se observó que en el 78.1% de los casos se documentó una buena adherencia al tratamiento con levotiroxina, en 18.4% de los casos se reportó mala adherencia al mismo y en el 3.5% restante no se especificó en el expediente clínico. (ver gráfico 2).

RELACIÓN DEL HC CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

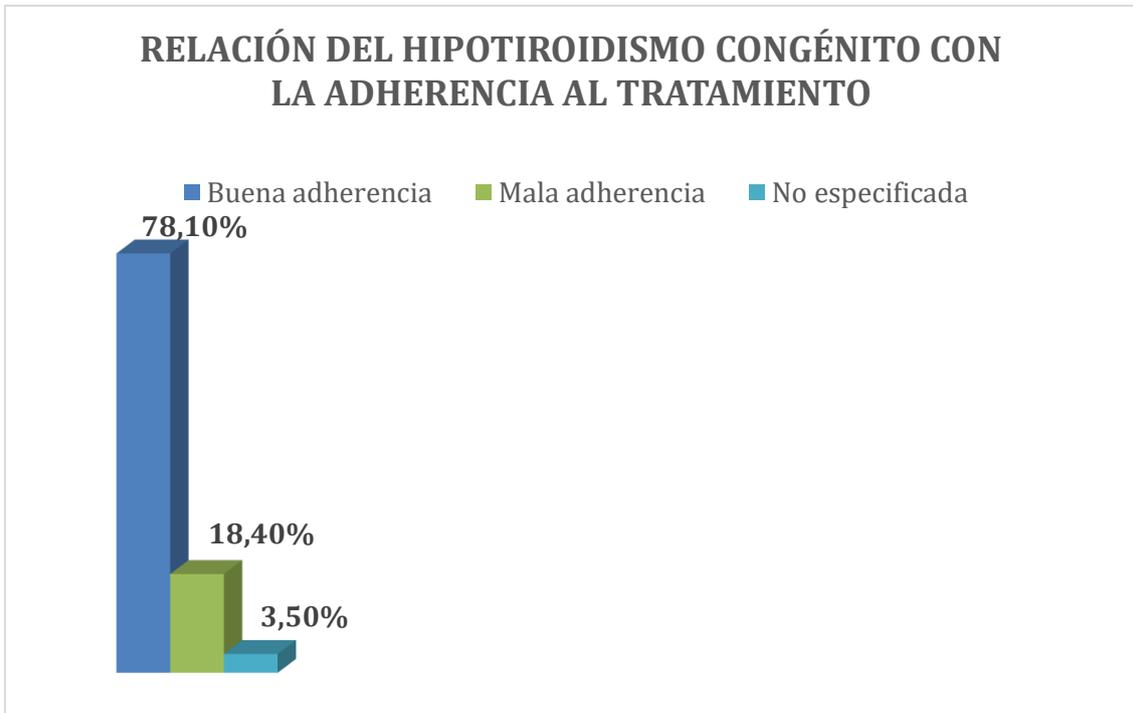


Gráfico n° 2.- Relación de la adherencia al tratamiento en hipotiroidismo congénito

Al analizar la frecuencia de retardo mental, se encontró que 49.1% de la población de estudio no se documentó retraso en neurodesarrollo, 16.7% de los pacientes presentó retraso severo del neurodesarrollo, 5.3% retraso moderado y 15.8% retraso leve. En 12.3% se reportó retraso del neurodesarrollo sin especificar la severidad (ver gráfico 3).

RELACIÓN DEL HC Y EL RETRASO EN EL NEURODESARROLLO

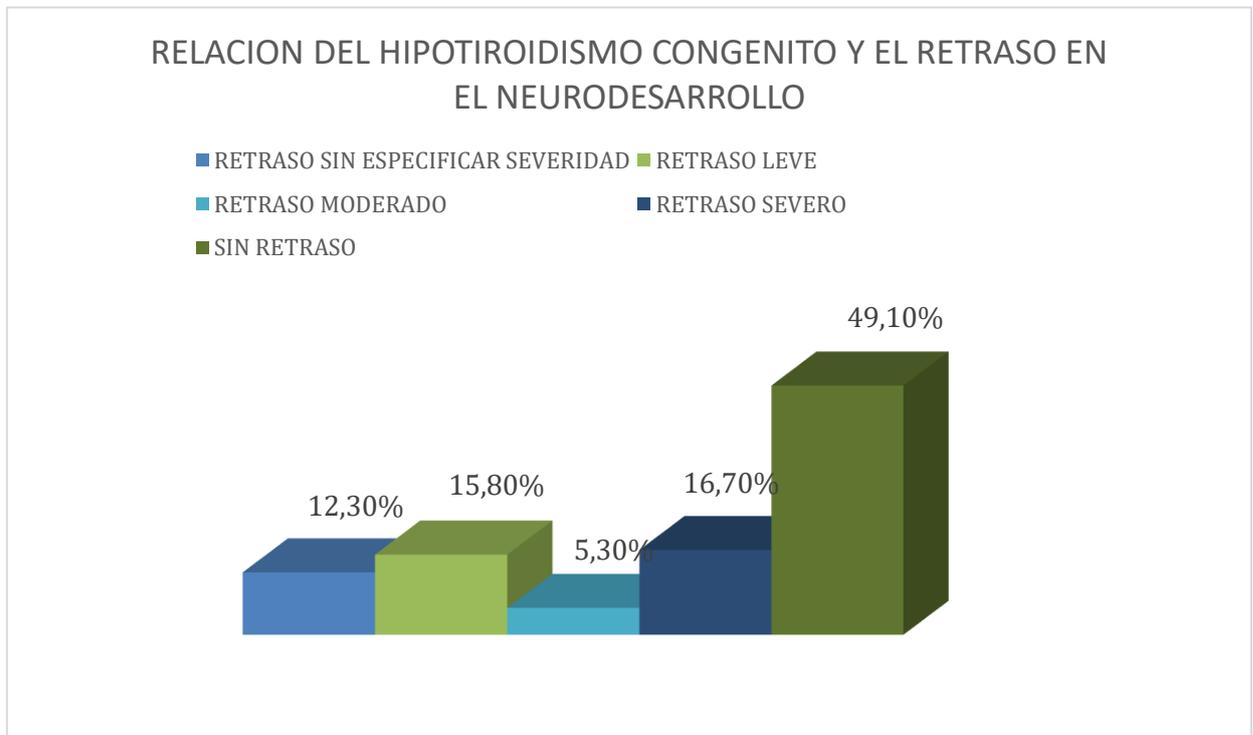


Gráfico n° 3.- Relación del retraso del neurodesarrollo con el hipotiroidismo congénito.

La agenesia tiroidea se reportó sólo en 2.6% de los pacientes. En el 43% se reportó presencia de glándula tiroidea de tamaño y localización habitual y en 33.3% hipoplasia tiroidea. En el resto de los pacientes no se realizó o no se documentó la realización del ultrasonido tiroideo (ver gráfico 4).

LOCALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA GLÁNDULA TIROIDEA CAUSANTE DEL HC

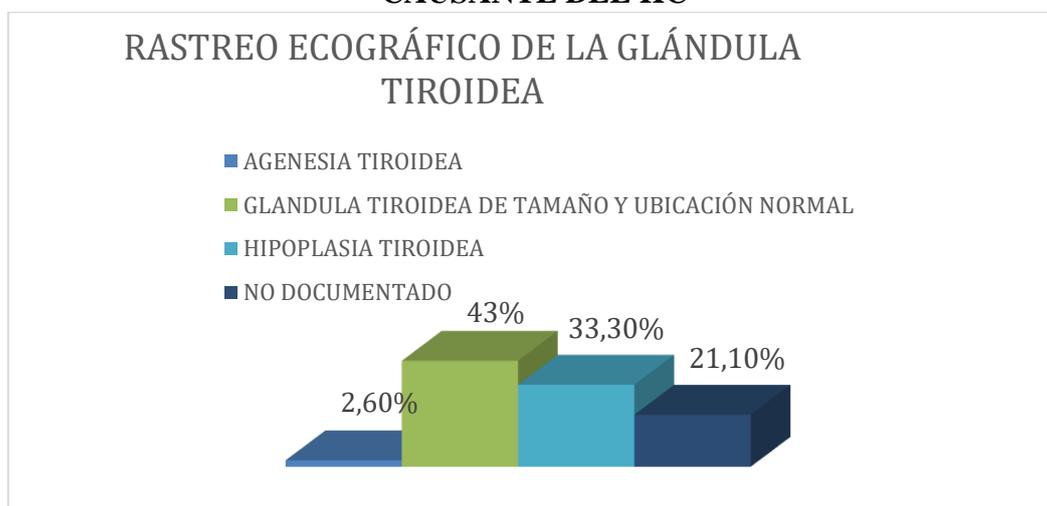


Gráfico n° 4.- Relación de la localización y características tiroideas con el HC

RELACIÓN DE LA EDAD EN DIAS DE VIDA EXTRAUTERINA CON EL DIAGNÓSTICO DEL HC Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON LEVOTIROXINA

El diagnóstico se realizó a una edad media de 105 días (IC 95% 60-150), mediana de 43.5 días, con un mínimo de 5 días y un máximo de 5 años 7 meses.

La mediana de edad al inicio del tratamiento fue a los 45 días de vida, con media de 112 días (IC 95% 65-159), mínimo de 5 días y máximo de 5 años 7 meses.

El tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento fue de 0 a 636 días, con una mediana de 0 días y media de 8 días.

EXÁMENES DE LABORATORIO CON PRUEBA CONFIRMATORIA DE HC POSTERIOR AL TAMIZAJE NEONATAL

La TSH inicial tuvo una mediana de 145 uUI/ml, con una media de 199 ± 189 uUI/ml, mínimo de 0.79 y máximo de 850 uUI/ml. En el caso de hipotiroidismo congénito con valor de TSH inicial de 0.79 uUI/ml correspondió al único caso de hipotiroidismo congénito central. En los casos de hipotiroidismo congénito primario el valor mínimo de TSH documentado fue de 10 UI/ml.

La T4L fue menor al límite de detección en 8.8% de los pacientes. En 12 pacientes se documentó un valor de T4L entre 0.36 hasta 1.64. En 80.7% no se documentó el valor de la T4L inicial.

Se encontró que la edad de vida al realizarse el diagnóstico de los pacientes que tienen retraso en el Neurodesarrollo por encima de los 40 días de vida, es decir, a los 47 días de vida ya tienen cierto grado de retraso en el neurodesarrollo con una P de 0.015.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la edad al diagnóstico e inicio de tratamiento entre los pacientes con retraso del neurodesarrollo y los pacientes sin retraso del neurodesarrollo (ver tabla 1).

EDAD AL DIAGNÓSTICO E INICIO DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON Y SIN RETRASO DEL NEURODESARROLLO

	Sin retraso en neurodesarrollo	Leve	Moderado	Severo	P
Edad al diagnóstico (días)	35	47	30	210	0.015*
Edad de inicio de tratamiento (días)	38	47	30	270	0.003*
TSH inicial uUI/ml	158.5	219.5	113.7	75	0.486

Tabla n°1. Prueba de Krustal Wallis.

* Indica significancia estadística.

Se relacionó el hipotiroidismo congénito y la relación con el neurodesarrollo, los bigotes representan la mediana de edad en la que se hace el diagnóstico resultando que, a mayor edad, mayor es el retraso mental que tiene los pacientes, con un total del 50.1% de retraso del neurodesarrollo sin reportar severidad, leve, moderado y severo (ver gráfico 5)

RETRASO DEL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON LA EDAD DE DIAGNÓSTICO DEL HC

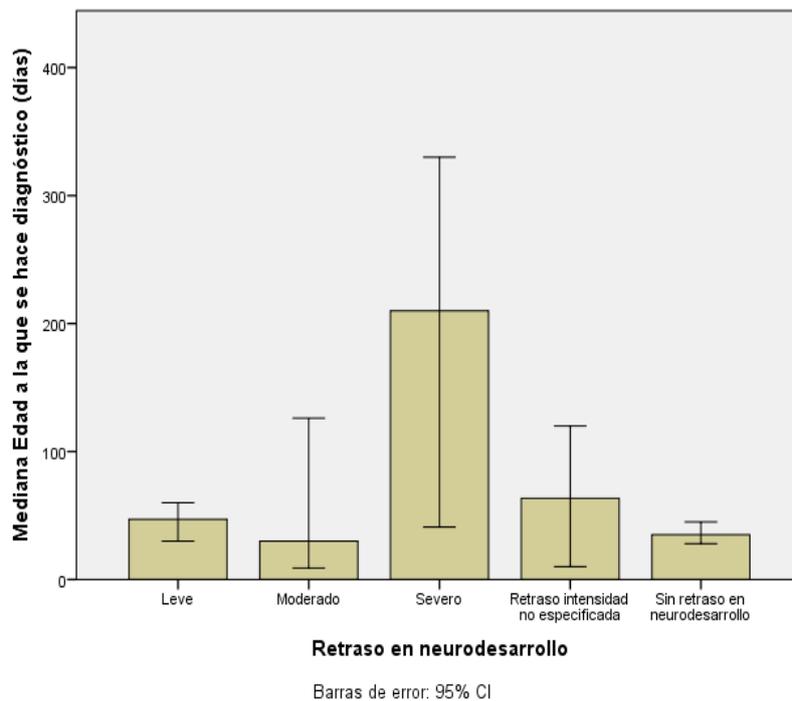


Gráfico nº5. Relación del retraso del neurodesarrollo de acuerdo con la edad de diagnóstico del hipotiroidismo congénito

Se observó la relación entre el hipotiroidismo congénito y la relación con el neurodesarrollo, los bigotes representan la mediana del tiempo de inicio del neurodesarrollo en la que se hace el diagnóstico que a mayor tiempo mayor es el retraso mental que presentan los pacientes (ver gráfico 6).

RETRASO DEL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE INICIO DE TRATAMIENTO

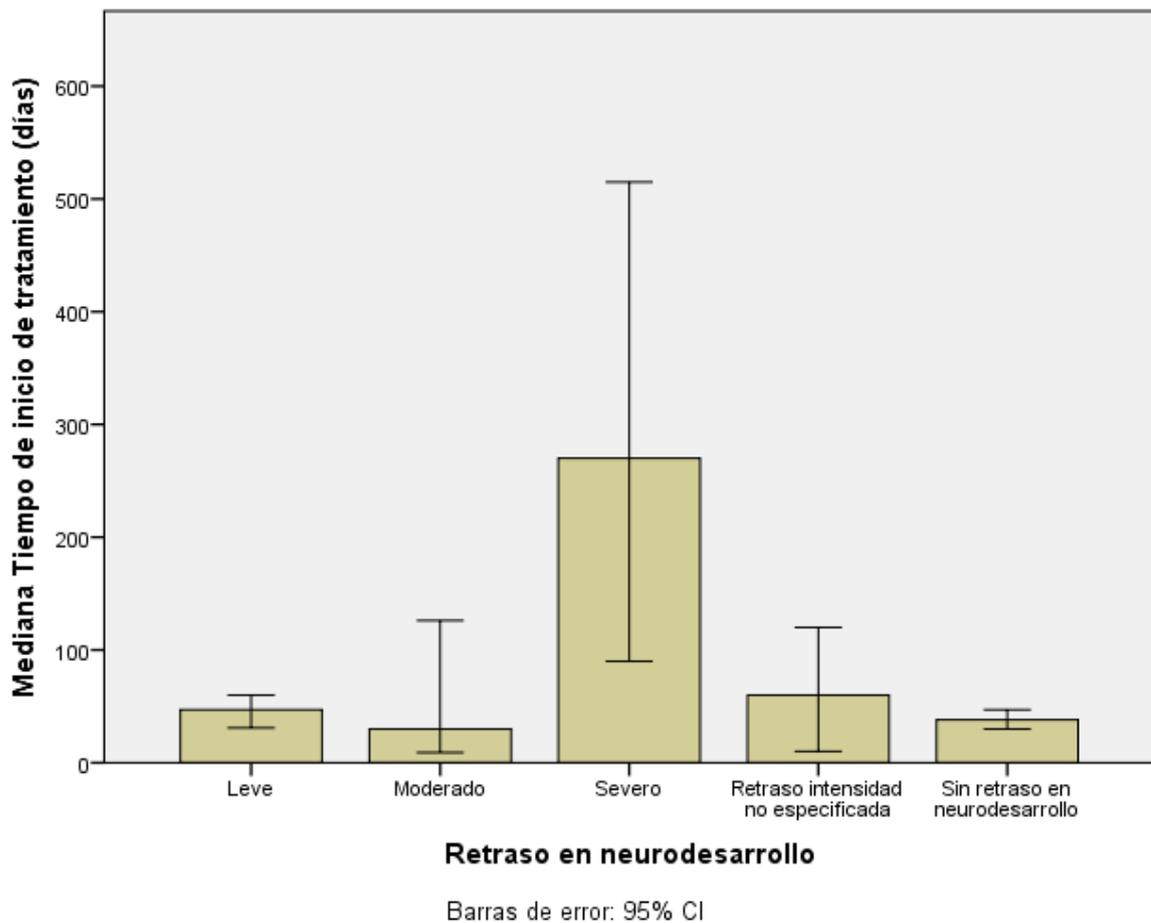


Gráfico n° 6. Relación del retraso del neurodesarrollo de acuerdo con el tiempo de inicio del tratamiento

La severidad del retraso del neurodesarrollo según las variables del estudio se encontró una significancia estadística entre los pacientes diagnosticados con síndrome de Down y el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, aquí se llegó al consenso de que a pesar de que los pacientes ya tienen retraso mental por el Síndrome de Down este fue más severo comparado con sus pares (ver tabla 2).

SEVERIDAD DEL RETRASO DEL NEURODESARROLLO SEGÚN LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

		Leve	Moderado	Severo	Intensidad no especificada	Sin retraso en neurodesarrollo	Total	p
Sexo	Hombre	5	2	3	4	8	22	0.495
	Mujer	13	4	16	10	48	91	
Adherencia	Buena	15	5	15	8	46	89	0.420
	Mala	3	1	2	5	10	21	
Comorbilidad	Si	3	2	9	5	8	27	0.019*
	No	15	4	9	8	48	84	
Ultrasonido	Sin presencia de tiroides	1	0	0	2	0	3	0.448
	Con presencia de tiroides de tamaño y localización normal	8	3	8	6	24	49	
	No se realizó ultrasonido	3	1	1	0	4	9	
	No especificado	2	0	2	2	9	15	
	Hipoplasia tiroidea	4	2	8	4	19	37	

Tabla n°2. Severidad del retraso de neurodesarrollo de acuerdo con las variables del estudio

En la presente investigación; no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el sexo y retraso en neurodesarrollo (ver gráfico 7).

RETRASO EN EL NEURODESARROLLO DE ACUERDO CON EL SEXO

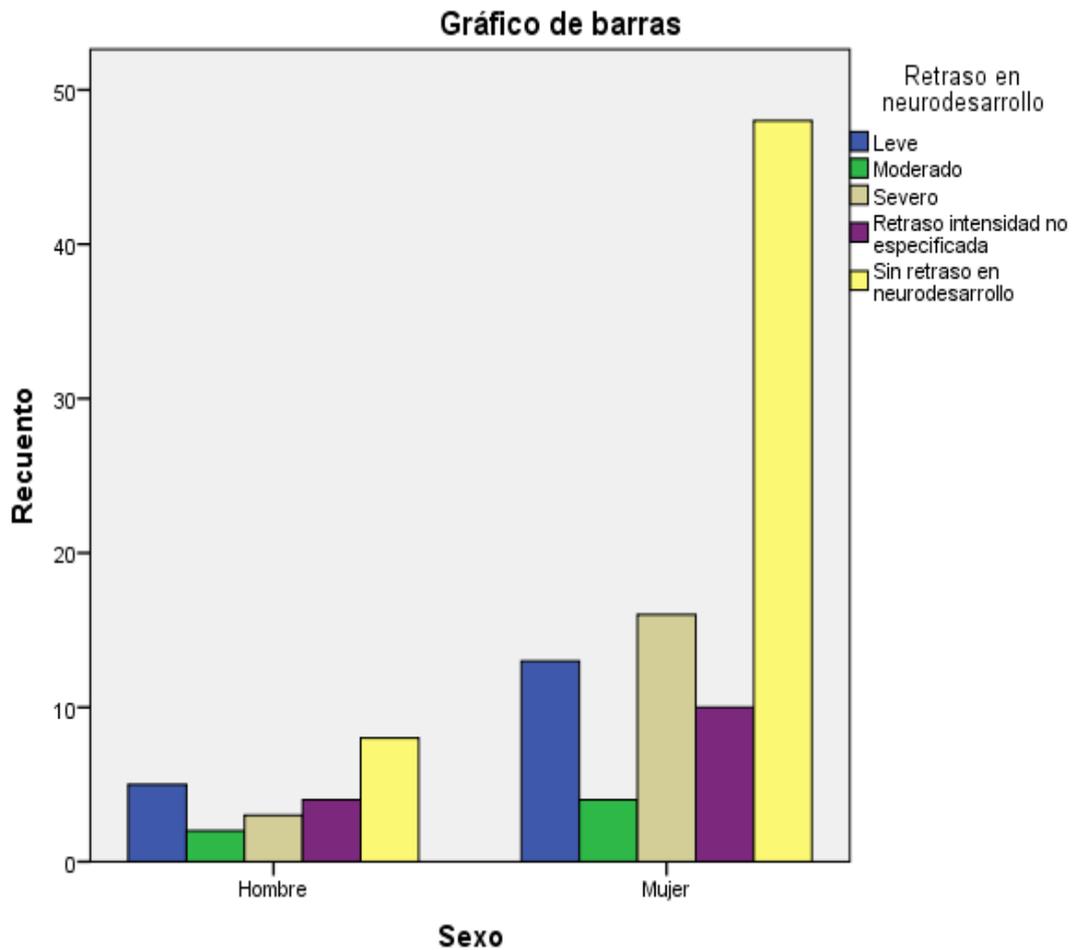


Gráfico n°7. Retraso en el neurodesarrollo de acuerdo con el Sexo

Se reveló que la adherencia al tratamiento, no se encontró asociación significativa, sin embargo, se observa en la que se reporta buena adherencia ya los pacientes presentan retraso en el neurodesarrollo (ver gráfico 8).

RETRASO EN EL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

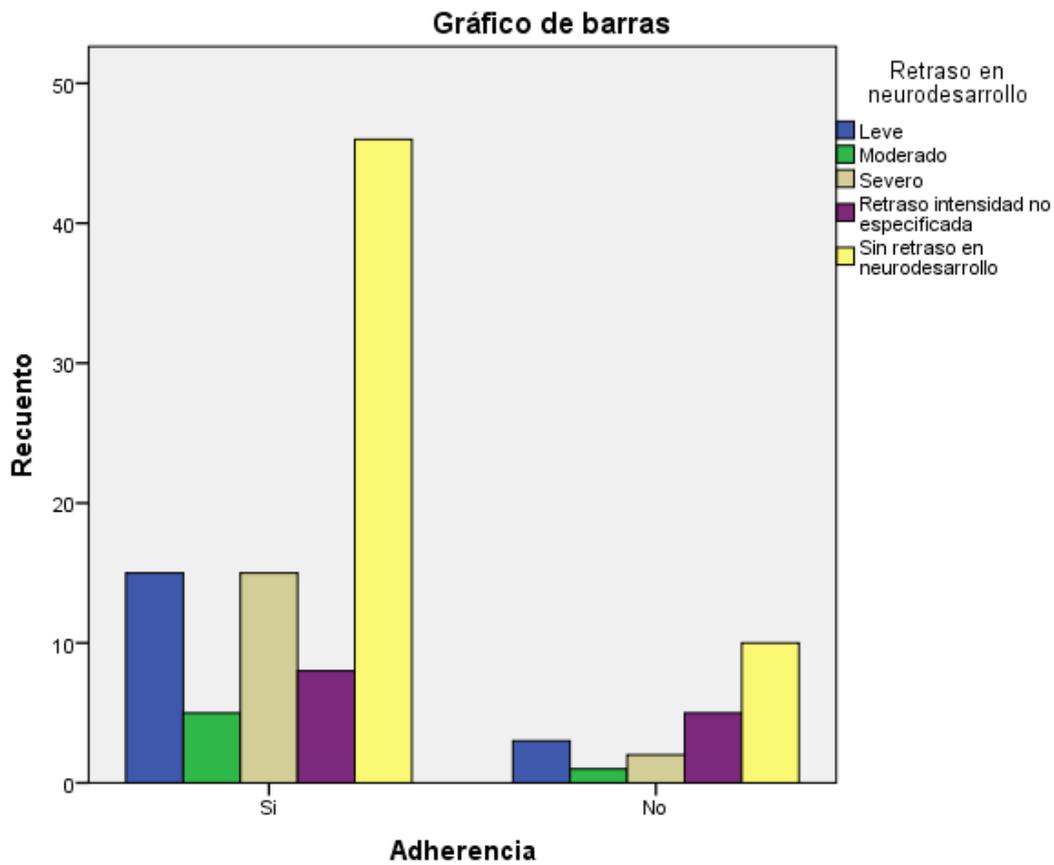


Gráfico n°8. Retraso en el neurodesarrollo en relación con la adherencia al tratamiento.

Se encontró que la ausencia de comorbilidad se asoció a neurodesarrollo normal (Chi cuadrada $p=0.019$) (ver gráfico 9).

SEVERIDAD DEL RETRASO EN EL NEURODESARROLLO EN RELACIÓN CON LA PRESENCIA DE COMORBILIDADES

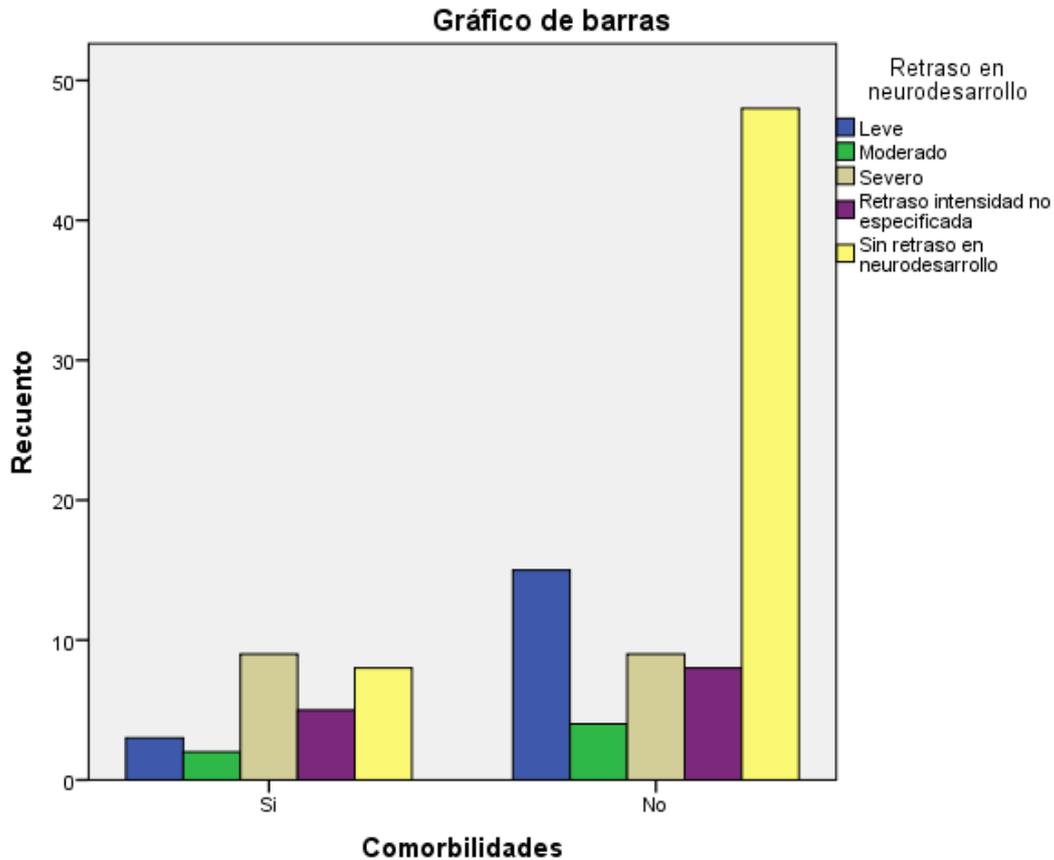


Gráfico n° 9. Severidad del Retraso en el Neurodesarrollo en relación con la presencia de comorbilidades.

Se tabularon los 3 casos de agenesia tiroidea, en donde, se reportó retraso del neurodesarrollo en 1 caso de intensidad leve y en los 2 casos restantes sin especificación de la severidad (ver gráfico 10).

HIPOTIROIDISMO POR DISGENESIA/ AGENESIA EN RELACIÓN CON LA SEVERIDAD DEL RETRASO EN EL NEURODESARROLLO

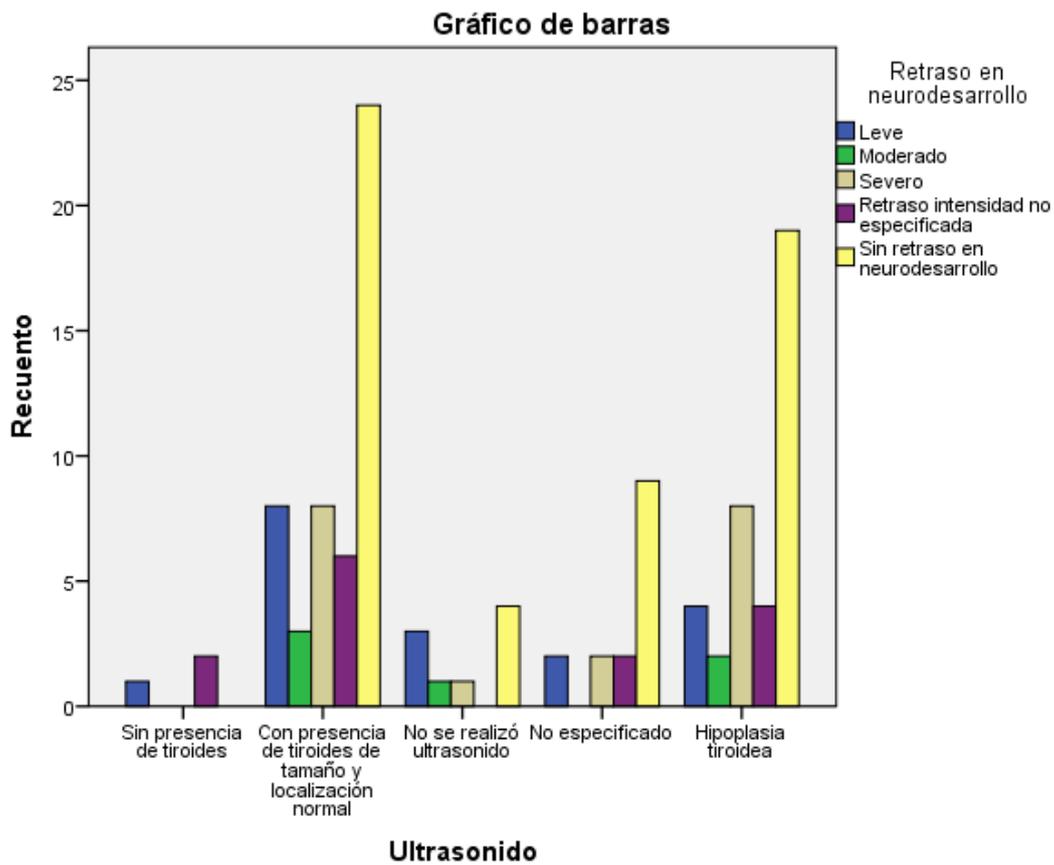


Gráfico n°10. Hipotiroidismo por disgenesia/ agenesia relacionada a la severidad del retraso en el neurodesarrollo.

Entre los pacientes en quienes se documentó tiroides de localización y tamaño normal mediante ultrasonido existió una mayor frecuencia de pacientes sin retraso del neurodesarrollo, aunque no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa (ver gráfico 11).

ULTRASONIDO TIROIDEO

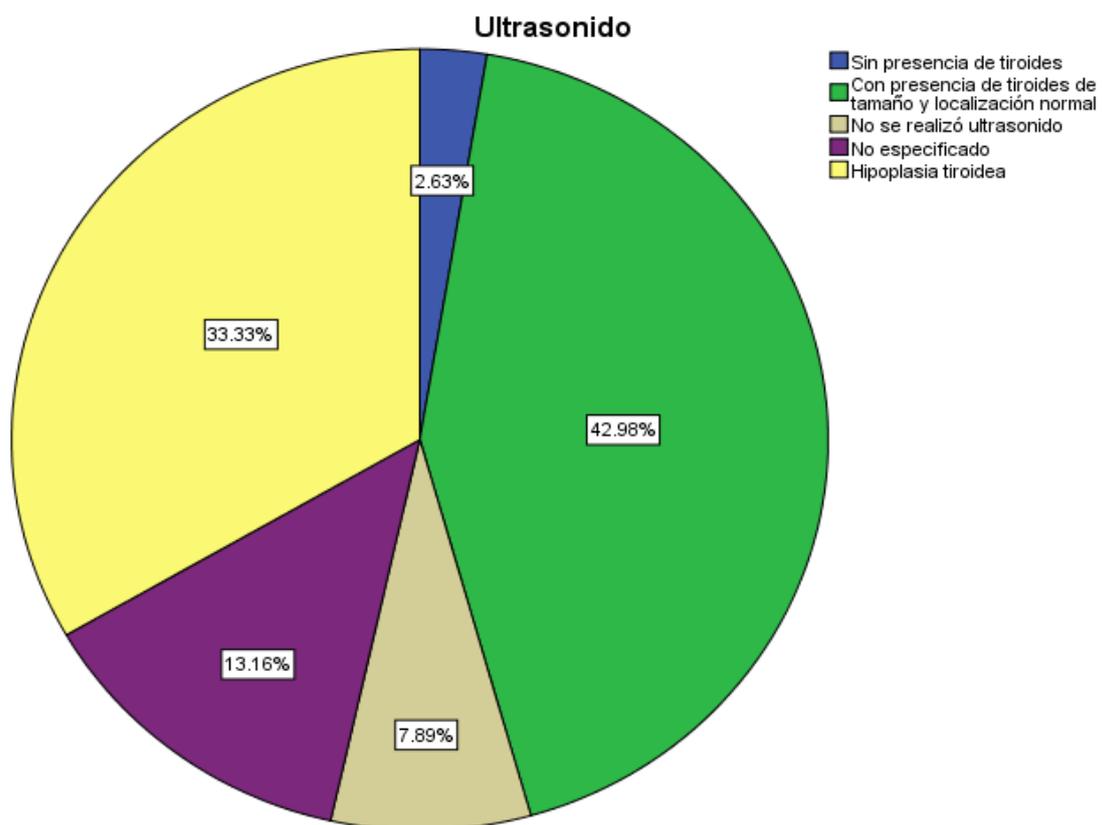


Gráfico n° 11. Estudio de ultrasonido tiroideo en pacientes con HC

4.2 DISCUSIÓN

En relación con los resultados obtenidos en el presente trabajo se encontró que, de los 115 pacientes atendidos por consulta externa del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, la incidencia general de HC fue de 1:357 nacidos vivos con una proporción femenino/masculino (F/M) de 4.2/1, no se correlaciona este estudio con una proporción de 3/1 equivalentes al 80.7% correspondió al género femenino y el 19.3% al género masculino.

En el presente estudio analítico descriptivo, se detectó que el 50.1% de los pacientes con un tamizaje positivo inició su tratamiento con levotiroxina de manera tardía con una mediana de 45 días.

La edad en la que se inició el tratamiento tiene un promedio de 47 días en donde ya se evidencia riesgo de retraso en el neurodesarrollo, por ende es importante la edad de vida en la que se realiza el diagnóstico, es decir, si la muestra fue tomada al 7mo día de vida con resultado positivo, el inicio del tratamiento se realizaría en menos de los 30 días de vida; sin embargo tomando en cuenta que, el resultado del tamizaje se tarda 2 semanas en ser reportado, si la toma de muestra es cercana a los 28 días de vida, cuando llegue el resultado, los pacientes ya tienen una edad de diagnóstico e inicio de tratamiento por encima de los 40 días de vida con una alta probabilidad de retraso mental.

Estos datos, pueden proporcionar información sobre el impacto del hipotiroidismo congénito en la salud pública y ayudar a definir estrategias de prevención y detección temprana, sobre todo enfatizar a la población de que el tamizaje sea máximo a los 7 días de vida.

Como lo determina el Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal del MSP, un tamizaje positivo debe de comunicarse de manera inmediata, para la valoración y el tratamiento oportuno, antes de los 15 días de vida, considerando que el daño cerebral depende

directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el del tratamiento, por lo que aquellos recién nacidos que se detectan e inician tratamiento en los primeros días de vida, llegan a alcanzar un cociente intelectual normal o casi normal,¹⁹ reduciendo la morbilidad, la mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a dicha enfermedad.

En el presente estudio analítico descriptivo se detecta que el 50.1% de los pacientes con un tamizaje positivo, inició su tratamiento con levotiroxina de manera tardía con una mediana de 45 días, se evidencia que al día 47 de inicio de tratamiento, ya existe retraso leve en el neurodesarrollo.

En concomitancia; con la investigación realizada en Holanda, en donde, fueron evaluados 70 pacientes (edad media 21,5 años), que venían de una preevaluación a los 9,5 años de edad, con una media de inicio del tratamiento a los 28 días de nacidos, donde la herramienta de preselección fue medir las concentraciones de T4 y categorizados en rangos de grave, moderado y leve; con el enfoque de evaluación de las habilidades motoras y cognitivas, se determinó que las complicaciones motoras y cognitivas persisten con el tiempo.²⁰

En este estudio se encontraron que 3 de los 115 casos evaluados, están las alteraciones primarias del desarrollo de la glándula (disgenesia) relacionadas con una serie de alteraciones del desarrollo, que van desde la ausencia total de la glándula tiroidea (“atirosis”), hipoplasia tiroidea o ectopia, reflejando que la mayor parte de los pacientes con hipotiroidismo congénito tienen alterado el desarrollo tiroideo; en concordancia, se encontró que la mayoría de pacientes con tiroides de localización y tamaño habitual, mediante ultrasonido existió una mayor frecuencia de pacientes sin retraso del neurodesarrollo en un 42.98%, aunque no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa, otra causa de alteración tiroidea es la disfunción de la

misma llamada dishormogénesis, que puede corresponder a la mayor parte de los pacientes.

En la investigación titulada: “[Tc]-99m Thyroid Scintigraphy in Congenital Hypothyroidism Screening Program.”, la cual tuvo por objetivo: evaluar los hallazgos de la gammagrafía tiroidea (ST) en bebés con HC y determinar la relación de los valores séricos de TSH y T4 con la agenesia tiroidea.²⁵

Se utilizó una metodología de análisis estadístico en el Centro de Investigación Endocrina y Metabolismo de Isfahan, Universidad de Ciencias Médicas y Servicios de Salud de Isfahan, Isfahan, Irán, durante el periodo de agosto de 2002 hasta abril de 2005, en 17 hospitales de maternidad de Isfahán y fueron remitidos para exámenes de detección registrando el sexo, peso, talla, circunferencia cefálica, edad materna y consanguinidad de los neonatos, y se midieron los niveles séricos de T4 y TSH séricas mediante, métodos de radioinmunoensayo (RIA) y ensayo inmunoradiométrico, la cual dio como resultado que la incidencia general de HC fue de 1: 357 nacidos vivos con una proporción mujer/hombre (M/H) de 1,4/1. Lo que para la presente fue de proporción mujer/hombre (M/H) de 93/115 y 22/115, exponiendo la deficiencia de los expedientes clínicos generales.

En la investigación titulada: “Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution.”, la que tuvo por objetivo: evaluar los casos derivados del programa de tamizaje de hipotiroidismo congénito neonatal.²⁷ El método utilizado fue el análisis de datos de los lactantes remitidos a Endocrinología Pediátrica en la clínica ambulatoria del Dr. Sami Ulus, Obstetricia y ginecología de la Universidad de Ankara, entre el 30 de septiembre del 2015 y el 01 de abril del 2018, la cual dio como resultado que de los 109 recién nacidos, el 55%, presentaron elevada la hormona estimulante del tiroides (TSH) ⁶⁰, lo que discrepó

con estudios previos realizados en Turquía con el 10,5% (p. 244). El diagnóstico de TSH neonatal elevada se realizó en 52 (47,7%) y ocho (7,3%) bebés en la evaluación inicial y después del seguimiento, respectivamente, de todas las derivaciones, con un 86,7% (52/60) diagnosticado en la visita inicial. La mediana del tiempo de primera y segunda punción del talón fue de 1,8 (0-7) y 8,72 (4-30) días.

Para el presente trabajo, La TSH inicial tuvo una mediana de 145 uUI/ml, con una media de 199 ± 189 uUI/ml, mínimo de 0.79 y máximo de 850 uUI/ml. En el caso de hipotiroidismo congénito con valor de TSH inicial de 0.79 uUI/ml correspondió al único caso de hipotiroidismo congénito central. En los casos de hipotiroidismo congénito primario el valor mínimo de TSH documentado fue de 10 UI/ml. La T4L fue menor al límite de detección en 8.8% de los pacientes. En 12 pacientes se documentó un valor de T4L entre 0.36 hasta 1.64. En 80.7% no se documentó el valor de la T4L inicial.

4.3 CONCLUSIONES

En el presente trabajo de investigación, se determina que la instauración de tratamiento con levotiroxina antes de los 28 días de vida, junto con la adherencia al tratamiento ha proporcionado una oportunidad de tener un desarrollo neurológico adecuado, mismo que es viable si se cuenta con un resultado de tamiz antes de los 28 días de vida en neonatos a término; se detectó casos en los cuales se inició el tratamiento terapéutico en un tiempo mayor de 40 días, presentando problemas en su neurodesarrollo, dado por dificultad para obtener resultados en el sistema, espera de prueba confirmatoria o segundo tamiz, falta de adherencia al tratamiento, **confirmándose la hipótesis del presente estudio.**

Por lo que optimizar el tiempo de inicio del tratamiento es crucial para evitar el riesgo de retraso en el neurodesarrollo antes de los 30 días de vida por médicos de primer nivel, evidenciando la existencia que después de la instauración del tratamiento posterior a los 47 días de vida ya hay retraso mental.

La interpretación del algoritmo de la guía de práctica clínica del HC del 2014, se tomaba un primer tamiz si es positivo, posteriormente un segundo tamiz y luego una prueba confirmatoria, iniciando el tratamiento posterior a los 47 días de vida, este estudio evidencia que el inicio en esta edad ya hay retraso en el neurodesarrollo; en consecuencia **se concluye** que es importante que la muestra fuese tomada al 7mo día de vida, iniciando el tratamiento en menos de los 30 días de vida ya que el daño cerebral depende directamente del tiempo transcurrido desde el comienzo del hipotiroidismo y el del tratamiento, para alcanzar un cociente intelectual normal.

La TSH inicial tuvo una mediana de 145 uUI/ml, el caso de hipotiroidismo congénito con valor de TSH inicial de 0.79 mUI/ml correspondió al único caso de hipotiroidismo congénito central. La T4L del 80.7%, el tiempo de transcurrido entre el inicio del tratamiento con levotiroxina y el resultado del tamizaje neonatal tuvo un promedio de

ceros días, es decir que se inició de manera inmediata, sin embargo, si este fue después de los 47 días de vida ya hay la presencia de retraso en el neurodesarrollo.

Dentro de los factores que más influyen en la adherencia terapéutica es la comprensión materna del diagnóstico y nivel de escolaridad; no se documentó ese dato en este estudio; sin embargo, se observa la importancia en varios estudios publicados. Así mismo, como dato no documentado pero notable es la tasa de morbilidad de hipotiroidismo congénito en la provincia de Guayas es de 21 casos por cada 100.000 nacidos vivos en los años de este estudio.

Cabe mencionar como conclusión encontrada en este estudio, que se debería enfatizar los estudios genéticos para saber con exactitud la causa de hipotiroidismo congénito en el país con alta probabilidad de dishormogénesis; se sabe que la región andina es zona endémica de deficiencia de Iodo, y se determinó que la mayor parte de los pacientes de este estudio no se encontró alteración tiroidea por ultrasonido.

4.4 RECOMENDACIONES

Para mejorar los servicios de salud basados en el derecho del buen vivir, respaldado por la constitución del Estado ecuatoriano, se **recomienda** mejorar los tiempos de anuncio de resultados de la Prueba de Tamiz Neonatal, mediante el control de salud dentro de los 7 primeros días de vida, siendo primordial aumentar la promoción del tamizaje neonatal. Y su importancia de ser realizada dentro de la primera semana de vida y así disminuir la incidencia de casos de retraso mental, ya que conlleva a una dificultad en el aprendizaje, habilidades y capacidad de trabajo en la adultez, aunado al aumento de maltrato infantil. Así mismo, la implantación de un sistema de revisión de resultados alternativo al sistema web que esté disponible al alcance de toda la ciudadanía.

Se sugiere con ahínco a que se cumpla con la prescripción y administración de levotiroxina de manera precoz desde el diagnóstico por parte del primer nivel de atención, recalcando que la primera prueba del tamizaje ya es diagnóstica y no hace falta una segunda o tercera prueba si ésta presenta TSH por encima de 40 mUI/L, en los pacientes con prueba sospechosa entre 20 y 40 mUI/L se requiere de una toma de muestra inmediata confirmatoria para estudio de TSH y T4I, si ésta se encuentra con TSH por encima de 10 mUI/L se debe dar inicio de tratamiento inmediato por parte de primer nivel, o en la unidad médica de primer contacto, con la posterior derivación al programa de tamiz neonatal sin retrasar los tiempos de tratamiento.

Por parte del programa de enfermedades raras del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, se realizó el protocolo de detección y manejo de hipotiroidismo congénito, en donde se enfatiza el inicio temprano de la administración de levotiroxina y se capacitó a 160 médicos de primer nivel, para evitar retraso mental en la población pediátrica que presenta hipotiroidismo congénito.

Se recomienda implementar un enfoque integral para mejorar la calidad de vida en pacientes con hipotiroidismo congénito que incluya diagnóstico temprano, tratamiento adecuado con levotiroxina, seguimiento riguroso, un correcto soporte nutricional y psicológico de carácter familiar. La implementación efectiva de estas estrategias puede llevar a resultados positivos en el desarrollo cognitivo y emocional de los pacientes.

Este estudio cuenta con información de suma importancia, a nivel mundial, en cuanto al hipotiroidismo congénito, su tratamiento, la eficacia terapéutica y los programas de tamizaje neonatal y los protocolos ya establecidos. Sin embargo, una de las **limitantes** fueron los vacíos de reportes de variables en los expedientes clínicos.

La investigación exhibida es **relevante** para nuestro país; al indagar sobre la problemática de la población con diagnóstico de hipotiroidismo con algún grado de retraso mental, ya que no existe un registro estadístico previo, en donde, se analicen las variables causales del problema de investigación, pese a existir programas gratuitos de tamizaje neonatal y de ofertarse el seguimiento y terapia farmacológica de los casos reportados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.
ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 19 de enero de 2024]. atraso | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/atraso>
2.
Förster J, López I. Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. *Rev Med Clin Condes*. 1 de julio de 2022;33(4):338-46. DOI: 10.1016/j.rmclc.2022.06.001
3.
Retraso del Neurodesarrollo [Internet]. Dra. Natalia Morales. [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.nataliamorales.com.co/trastornos-neurologicos-en-ninos/retraso-del-neurodesarrollo/>
4.
Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1 de marzo de 2015;72(2):140-8. DOI: 10.1016/j.bmhimx.2015.05.001
5.
¿Qué es el cribado neonatal o prueba del talón? | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 19 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/rss/en-familia/que-es-cribado-neonatal-o-prueba-talon>
6.
www.elsevier.com [Internet]. [citado 22 de enero de 2024]. 9 efectos fisiológicos de la hormona tiroidea. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/9-efectos-fisiologicos-de-la-hormona-tiroidea>
7.
HealthyChildren.org [Internet]. [citado 20 de enero de 2024]. Hipotiroidismo congénito en bebés. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/Glands-Growth-Disorders/Paginas/congenital--hypothyroidism-infants.aspx>
8.
Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de febrero de 2014;99(2):363-84. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/2/363/2536748?login=false9>.
9.
Ascunce Elizaga N. Cribado: para qué y cómo. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. abril de 2015;38(1):5-7. <https://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272015000100001>

10. Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1 de marzo de 2015;72(2):140-8. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2015.05.001
11. Proyecto de Tamizaje Metabólico Neonatal – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/proyecto-de-tamizaje-metabolico-neonatal/>
12. MSP fortalece el tamizaje metabólico neonatal, un procedimiento preventivo en recién nacidos – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 18 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/msp-fortalece-el-tamizaje-metabolico-neonatal-un-procedimiento-preventivo-en-recien-nacidos/>
13. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob L. F, Núñez A, Bedregal P, et al. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Revista médica de Chile*. diciembre de 2017;145(12):1579-87. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017001201579>
14. Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE, Machado-Duque ME. Adherence to levothyroxine prescription in patients with hypothyroidism. *Revista médica de Chile*. junio de 2020;148(6):740-5. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000600740>
15. Mérida SGT. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO [Internet] [PhD Thesis]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2018 [citado 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2018/118.pdf>
16. Repositorio de Tesis DGBSDI: «Talla final en pacientes con hipotiroidismo congénito en el Hospital de Alta Especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón durante el periodo 2005 al 2009» [Internet]. [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000845423>
17. Bravo Cabezas GA. Prevalencia de hipotiroidismo congénito y adquirido en el Ecuador en el periodo 2016-2020 [Internet] [masterThesis]. Quito: Universidad de las Américas, 2023; 2023 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/14870>
18. Tuli G, Munarin J, de Sanctis L. Comparison Among Two Liquid Formulations of L-thyroxine in the Treatment of Congenital Hypothyroidism in the First Month of Life: A Pilot Study. *Front Endocrinol* [Internet]. 5 de abril de 2022 [citado 12 de abril de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fenr.2022.884444>

2024];13. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.860775/full>

19.

López-Galera RM, Castiñeiras-Ramos D, Rocha H, López-Galera RM, Castiñeiras-Ramos D, Rocha H. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. *Revista Española de Salud Pública* [Internet]. 2021 [citado 12 de abril de 2024];95. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272021000100192&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20.

Kempers MJE, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden MWG, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and Motor Development of Young Adults with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de febrero de 2006;91(2):418-24. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/91/2/418/2843275?login=false>

21.

Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci*. mayo de 2013;18(5):395-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810573/>

22.

Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. noviembre de 2004;151 Suppl 3:U45-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554886/>

23.

Ares, S., Rodríguez, A., Alija M., Casano, P., Chueca, M. y Grau, G. (2019). Hipotiroidismo y bocio. [Archivo Pdf] Recuperado de. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hipotiroidismo.pdf

24.

Valera Antequera D, Montealegre Páez AL, Bermúdez A, García Robles R, Valera Antequera D, Montealegre Páez AL, et al. Importancia de una propuesta para la implementación de un programa de tamizaje neonatal expandido en Colombia. *Revista Med*. diciembre de 2019;27(2):21-33. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-52562019000200021&script=sci_arttext

25.

[Tc]-99m Gammagrafía tiroidea en el programa de detección de hipotiroidismo congénito | *Revista de Pediatría Tropical* | Académico de Oxford [Internet]. [citado 11 de abril de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/tropej/article/52/6/411/1688301>

26.
LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 2011;96(10):2959-67. Disponible en <https://academic.oup.com/jcem/article/96/10/2959/2834823?login=false>
27.
Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 3 de septiembre de 2019;11(3):240-6. Disponible en https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_21290/JCRPE-11-240-En.pdf
28.
Bernal, Juan. "Thyroid Hormones in Brain Development and Function." Endotext, edited by Kenneth R Feingold et. al., MDText.com, Inc., 14 January 2022.
29.
De Andrade JE, Dias VMA, Jardim de Paula J, Silva IN. Socioeconomic aspects are crucial to better intellectual outcome in early-treated adolescents with congenital hypothyroidism. *Child Neuropsychology.* 4 de julio de 2021;27(5):587-600. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09297049.2021.1876010>
30.
Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de marzo de 2014;28(2):175-87. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X13000699?via%3Dihub>
31.
Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 28 de junio de 2017;22(2):102-7. Disponible en: <https://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2017.22.2.102>
32.
Worth C, Hird B, Tetlow L, Wright N, Patel L, Banerjee I. Thyroid scintigraphy differentiates subtypes of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* enero de 2021;106(1):77-9. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/106/1/77>
33.
Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di Maio S, et al. Effect of Different Starting Doses of Levothyroxine on Growth and Intellectual Outcome at Four Years of Age in Congenital Hypothyroidism. *Thyroid®.* enero de 2002;12(1):45-52. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/105072502753451968>
34.
Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, et al. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Hormone Research in Paediatrics.* 20 de octubre de 2017;88(3-

4):274-80. Disponible en: <https://karger.com/hrp/article/88/3-4/274/162824/Pilot-Neonatal-Screening-Program-for-Central>

35.

Tsevgee A, Batjargal K, Munkhchuluun T, Khurelbaatar N, Nansal G, Bulgan OE, et al. First Experiences with Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism in Ulaanbaatar, Mongolia. *International Journal of Neonatal Screening*. junio de 2021;7(2):29. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2409-515X/7/2/29>

36.

Craven M, Frank GR. Does initial dosing of levothyroxine in infants with congenital hypothyroidism lead to frequent dose adjustments secondary to iatrogenic hyperthyroidism on follow-up? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1 de junio de 2018;31(6):597-600. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2017-0513/html>

37.

Murillo Álvarez CR, Acosta Bastidas DC. Determinación del hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad. [Internet] [bachelorThesis]. Universidad Nacional de Chimborazo; 2023 [citado 16 de abril de 2024]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/11451>

38.

Ares Segura S, Casano-Sancho P, Chueca Guindulain M. Evaluación de la función tiroidea en el recién nacido pretérmino o de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 1 de octubre de 2021;95(4): 277.e1-277.e8. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-evaluacion-funcion-tiroidea-el-recien-articulo-S1695403321001727>

39.

Aguirre-Chiquito MJ, Cedeño-Pincay NJ, Salazar-Campozano SR, Valero-Cedeño NJ. Hipotiroidismo congénito en el Ecuador en diagnósticos de cribado neonatal. *Polo del Conocimiento*. 26 de junio de 2021;5(6):943-55. <https://orcid.org/0000-0001-9799-9110>

40.

Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *Anales de Pediatría*. 1 de abril de 2019;90(4): 250.e1-250.e8. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.11.011>

41.

Hashemipour M, Rabbani A, Rad AH, Dalili S. The consensus on the diagnosis and management of congenital hypothyroidism in term neonates. *Indian J Pathol Microbiol* 2023; 14:11.

42.

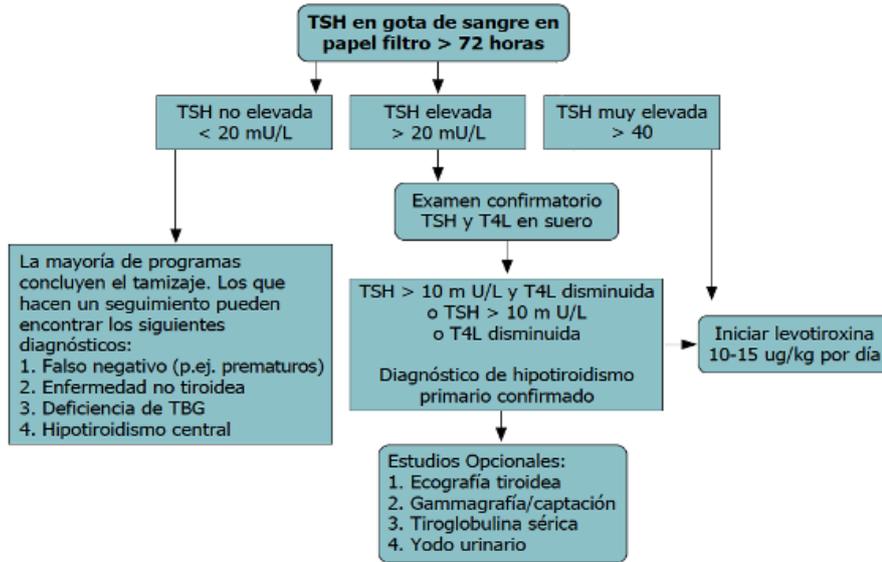
Vela DM, Blanca O, Alejandro D, Salvador B. Técnica de toma de sangre del cordón umbilical para tamiz neonatal. Disponible en: <http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/bitstream/20.500.12103/2043/1/ActPed2000-50.pdf>

43.

Navarro P. Métodos para la extracción de muestra de sangre en neonatos [Internet]. Campus Vygon España. 2021 [citado 22 de junio de 2024]. Disponible en: <https://campusvygon.com/es/metodos-extraccion-sangre-neonatos/>

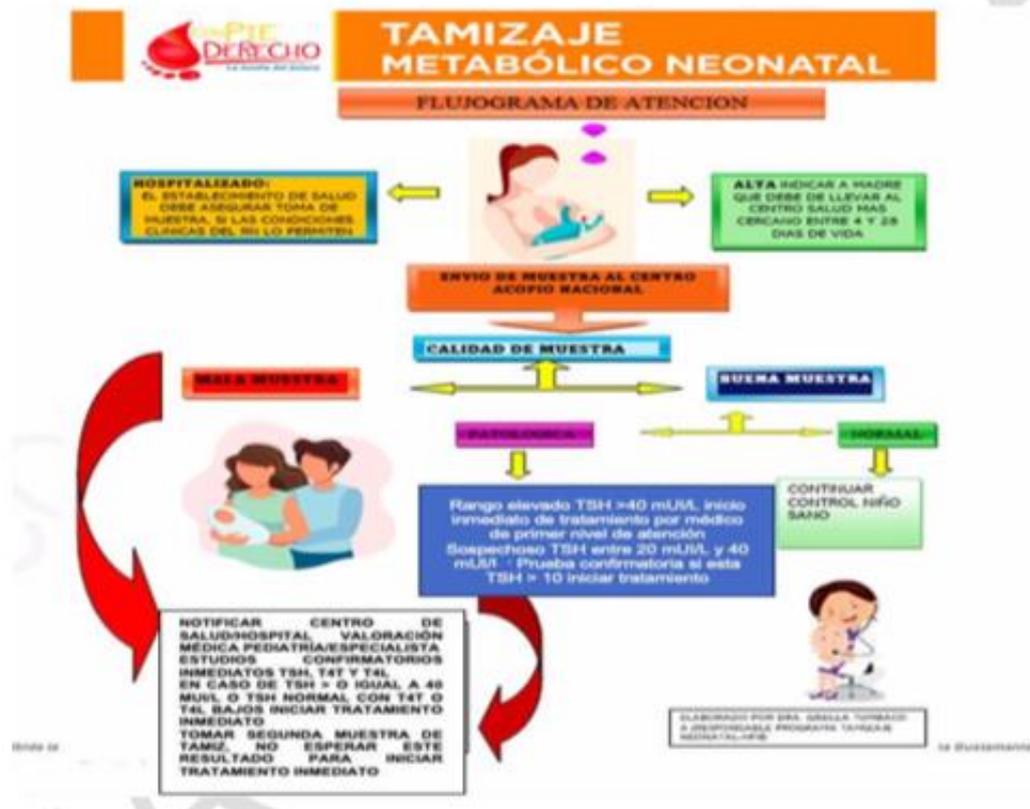
ANEXOS:

Algoritmo para el tamizaje y diagnóstico del hipotiroidismo congénito



Modificado de Stephen LaFranchi. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. www.uptodate.com. 2014.

Flujo grama de atención del paciente que se realiza Prueba del talón



ABREVIATURAS

Asociación española de pediatría (AEP) Extracto de tiroides desecado (DTE)

Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS)

Hipotiroidismo congénito (CH)

Hipotiroidismo permanente (PCH)

Hipotiroidismo transitorio (TCH)

Levotiroxina (LT4)

Liotironina (LT3)

Objetivos del desarrollo sostenible (ODS)

Radio inmunoensayo (RIA)

Real Academia Española (RAE)

Sistema nervioso central (SNC)

Sistema nervioso periférico (SNP)

Tamizaje neonatal (TN)

Tiroxina (T4)

Trastorno del neurodesarrollo (TND)

Triyodotironina (T3)

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Briones Sabando Diana Monserrate** con C.C: 1307204824 # autor/a del trabajo de titulación: **Hipotiroidismo Congénito: inicio del tratamiento con levotiroxina después del diagnóstico inicial por cribado neonatal para la evaluación del riesgo de retraso en el neurodesarrollo; servicio de endocrinología del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2015 – 2022**, previo a la obtención del título de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, octubre de 2024

f. _____

Nombre: Briones Sabando Diana Monserrate
C.C: 1307204824

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Hipotiroidismo congénito: inicio del tratamiento con levotiroxina después del diagnóstico inicial por cribado neonatal para la evaluación del riesgo de retraso en el neurodesarrollo; servicio de endocrinología del hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante, periodo 2015 – 2022.		
AUTOR(ES)	Diana Monserrate Briones Sabando		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	María Belén Mosquera Andrade		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias de la Salud subsistema de Posgrado		
CARRERA:	Especialización en pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Guayaquil, octubre de 2024	No. DE PÁGINAS:	62 p.
ÁREAS TEMÁTICAS:	Salud/ Pediatría/ perinatología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	<i>Hipotiroidismo congénito, levotiroxina, retraso del neurodesarrollo, tamizaje neonatal, metabólico.</i>		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):	<p>Antecedentes: se considera que el retraso en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito depende del inicio del tratamiento con Levotiroxina, para evitar el daño neurológico, mundialmente se ejecuta el tamizaje neonatal. Metodología: estudio observacional, retrospectivo, transversal, analítico, relacional, en pacientes de 1 mes a 15 años, con diagnóstico de hipotiroidismo congénito en el Hospital del Niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante. Resultados: se analizaron 115 expedientes en proporción 3:1 en relación femenino: masculino; el diagnóstico se realizó con una mediana de 43.5 días de vida, solo un paciente presentó hipotiroidismo de causa central; la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 45 días. El tiempo entre el diagnóstico y el inicio de tratamiento fue una mediana de 0 días y media de 8 días. 50.1% de pacientes presentaron retraso del neurodesarrollo. Y la edad de vida al realizarse el diagnóstico de los pacientes con retraso en el Neurodesarrollo fue más de 40 días de vida, y a los 47 días de vida ya tienen retraso en el neurodesarrollo con una P de 0.015. Se evidenció que a mayor tiempo de inicio de tratamiento mayor es el retraso mental. Conclusiones: los pacientes que llevaron más de 47 días de vida en iniciar tratamiento han presentado algún grado de discapacidad intelectual. Se comprueba que el tiempo de inicio de tratamiento es determinante para el mejor pronóstico neurológico en los pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo congénito.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-4-0980571634	E-mail: dianibriones@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vinces Balanzategui Linna		
	Teléfono: +593-987165741		
	E-mail: linna.vinces@cu.ucsq.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			