

NEURODESARROLLO EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y SUS PARTICULARIDADES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

(1) Calle Ulloa Boris Eduardo (2) Calle Saquipay Ángel Domingo (3) Hurtado Matute Johanna Alexandra (3) Cobos Castro Johanna Elizabeth (3) Pinos Brito María Carmen.

(1) Pediatra - Neurólogo Pediatra del Centro de Especialidades Pediátricas "ABC" Cuenca.

(2) Pediatra del Centro de Especialidades Pediátricas "ABC". Cuenca.

(3) Médico Residente del Ministerio de Salud Pública.

Correspondencia: dr.boriscalle@gmail.com

Fecha de recepción:
17 de marzo de 2015

Fecha de aprobación:
10 de noviembre de
2016

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito (HC) es consecuencia de un déficit de la hormona tiroidea (HT) por alteración de la tiroides (hipotiroidismo primario), o por causas hipofisarias (hipotiroidismo secundario), o hipotalámicas (hipotiroidismo terciario). La hormona tiroidea a nivel tisular, interviene en la maduración y diferenciación funcional de varios órganos, como el sistema nervioso central (SNC) en desarrollo, en el que un aporte insuficiente de HT en tiempo y lugar, resulta en anomalías permanentes, antecedente que destaca el déficit intelectual irreversible. En la población mundial se ha estimado una frecuencia de 1:300 a 1:4 000 recién nacidos. El tratamiento es la suplementación oral con tiroxina.

OBJETIVO: Describir el neurodesarrollo en el hipotiroidismo congénito y sus particularidades electroencefalográficas.

MATERIALES Y MÉTODO: Estudio observacional, descriptivo y transversal, en niños preescolares con diagnóstico de HC, a quienes se les aplicó la escala de Denver II, una evaluación neurológica integral y un electroencefalograma digital.

RESULTADOS: Se evaluaron 12 pacientes, 7 (58%) de sexo femenino y 5 (42%) de sexo masculino. Todos los pacientes fueron evaluados por medio de la escala de Denver II, 4 (33%) resultaron con retraso en su desarrollo psicomotor, de predominio en el área del lenguaje. En relación a la valoración neuropediátrica se encontró que 5 pacientes presentaron manifestaciones neurológicas y al realizar el electroencefalograma digital 7 (59%) presentaron alteraciones electroencefalográficas, 5 (71%) registraron inmadurez y 2 (29%) disfunción. **CONCLUSIONES:** Luego del análisis realizado a lo largo de esta investigación, se realizan las siguientes conclusiones:

Los resultados del presente estudio muestran un patrón heterogéneo, sin embargo orientan a la posible asociación entre las manifestaciones clínica y los hallazgos electroencefalográficos.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan afección en el área del lenguaje determinado por medio de la aplicación de la escala de Denver II.

Las manifestaciones clínicas anormales son principalmente en el área verbal, pero también se presentan como manifestaciones sutiles o inespecíficas como inatención, irritabilidad y alteraciones de conducta.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito, trastornos del neurodesarrollo, manifestaciones neurológicas, electroencefalografía.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism (CH) is a result of a deficiency of thyroid hormone (TH) by altering thyroid (primary hypothyroidism), or pituitary causes (secondary hypothyroidism) or hypothalamic (tertiary hypothyroidism). Thyroid hormone at the tissue level, is involved in the maturation and functional differentiation of various organs such as the development of the central nervous system (CNS), in which an insufficient supply of HT in time and place, resulting in permanent abnormalities, history highlighting the irreversible intellectual deficit. In the world's population it has been estimated a frequency of 1: 300 to 1: 4000 newborns. The treatment is oral supplementation with thyroxine.

OBJECTIVE: To describe the neurodevelopmental congenital hypothyroidism and electroencephalographic characteristics.

MATERIALS AND METHOD: It is an observational, descriptive and cross-sectional study in preschool children diagnosed with HC, who were administered the Denver II scale, a comprehensive neurological evaluation and a digital electroencephalogram.

RESULTS: A total of 12 patients, 7 (58%) female and 5 (42%) males were evaluated. All patients were evaluated by the scale of Denver II, 4 (33%) were delayed in their psychomotor development, predominantly in the language area. Regarding the neuro-pediatric assessment was found that 5 patients had neurological manifestations and perform digital electroencephalogram 7 (59%) had electroencephalographic changes, 5 (71%) showed immaturity and 2 (29%) dysfunction.

CONCLUSIONS: After the analysis made throughout this investigation, the conclusions are:

The results of this study show a heterogeneous pattern, however target the possible association between clinical manifestations and electroencephalographic findings.

Patients with congenital hypothyroidism present a condition in the area of language which was determined by applying the scale Denver II.

The abnormal clinical manifestations are mainly in the verbal area, but they are also presented as subtle manifestations or unspecific as inattention, irritability and behavioral disorders.

Keywords: Congenital Hypothyroidism, Neurodevelopmental Disorders, Neurologic Manifestations, electroencephalography.

INTRODUCCIÓN

La historia natural del HC ha cambiado drásticamente en los últimos años gracias a los programas de tamizaje neonatal (TN) que en Ecuador actualmente es una acción obligatoria en todos los centros que brindan atención materno infantil; independientemente de su etiología y tan pronto como el diagnóstico de HC sea establecido, se debe iniciar el tratamiento sustitutivo con HT (1). La levotiroxina es el fármaco de elección, facilita la transferencia química a nivel neuronal para inducir el adecuado crecimiento, proliferación y maduración a nivel del SNC (2, 3).

El hipotiroidismo ocasiona defectos de mielinización, de migración y diferenciación neuronal, lo cual puede condicionar déficit intelectual de diferente grado, que a partir del tiempo en el cual se demore el diagnóstico y se instituya tratamiento puede llegar a ser profundo, y en determinados casos condicionar alteraciones neurológicas irreversibles (4, 5).

La deficiencia de HT no causa importantes cambios en la anatomía del cerebro, sin embargo perjudica la citoarquitectura de la corteza cerebral y el cerebelo.

En la corteza cerebral, en adición a alteraciones de la diferenciación neuronal hay cambios de la morfología dendrítica y de los patrones corticales de proyección, laminación axonal, lo cual condiciona a alteraciones en los procesos neuronales de adquisición de polaridad neuronal, sinaptogénesis y formación de mielina, que se observan en todo el SNC y se manifiestan como retraso psicomotor de diferente magnitud (5-7).

Para determinar estas deficiencias se han aplicado diferentes escalas concebidas como instrumentos objetivos para valorar los hitos del desarrollo como la escala de Denver, que representa uno de los instrumentos más utilizados para examinar los progresos en desarrollo de niños, del nacimiento a los 6 años de edad (8, 9, 10). La escala de Denver II es un instrumento para evaluar el desarrollo psicomotor en niños de cero a seis años de

edad, divide el desarrollo en cuatro grupos: personal social, motor fino adaptativo, motor grueso y el lenguaje.

En Ecuador no existen estudios que establezcan la relación entre el HC, neurodesarrollo, y hallazgos electroencefalográficos. Es trascendental para fines de esta investigación indicar que las anomalías electroencefalográficas que traducen disfunción de la corteza cerebral y que potencialmente pueden generar una manifestación clínica (actividad irritativa cortical) incluyen grafoelementos como puntas, ondas agudas, ondas lentas o bien complejos punta onda lenta y polipunta onda lenta (11, 12).

Dicha actividad irritativa cortical puede afectar una región cerebral sin propagarse al hemisferio contralateral (actividad focal), afectar a ambos hemisferios de forma simultánea (actividad generalizada) o bien tener un inicio focal con generalización, más aún en pacientes en edad preescolar en quienes las manifestaciones pudieran ser demasiado sutiles, por ello, se realizó un interrogatorio dirigido, una exploración neuropediátrica y la aplicación de la escala de Denver II, con la finalidad de valorar su desarrollo psicomotor, dando como resultado la presencia de estas manifestaciones no típicas, en más de la mitad de los pacientes con modificaciones electroencefalográficas, sean de tipo inmadurez o disfunción, lo que lleva a pensar que estas alteraciones podrían tener repercusiones negativas al no ser detectadas de manera precoz.

La relación entre las anomalías electroencefalográficas y las manifestaciones clínicas precisa de una evaluación neurológica integral e historia clínica completa (13, 14). Un primer paso a efectuar en los pacientes con anomalías electroencefalográficas subclínicas sería por lo tanto realizar un examen neuropediátrico completo, una evaluación integral del grado de neurodesarrollo alcanzado por medio de escalas validadas como el Denver II y un examen clínico neurológico integral.

OBJETIVO GENERAL

Describir el neurodesarrollo en el hipotiroidismo congénito y sus particularidades electroencefalográficas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la madurez neurológica con la escala de Denver II en pacientes preescolares con diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Describir la existencia de manifestaciones clínicas anormales y electroencefalográficas.

MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y transversal, en niños preescolares con diagnóstico de HC durante el año 2013 y 2014 realizado en el servicio de neurología pediátrica del Hospital Vicente Corral Moscoso, a quienes se les aplicó la escala de Denver II, una evaluación neuropediátrica integral y un electroencefalograma digital.

Población de estudio:

El universo de estudio representaron los niños en edad preescolar de dos a cinco años de edad con diagnóstico de HC atendidos en el departamento de pediatría.

Criterios de inclusión:

Pacientes preescolares con diagnóstico establecido de hipotiroidismo congénito atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no acudan a la cita para valoración neurológica.

Análisis estadístico: para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se utilizaron números absolutos y porcentuales. Para las variables cuantitativas se utilizaron promedio, desviación estándar, o bien, mediana, de acuerdo al tipo de distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. Para garantizar los aspectos éticos del presente estudio se solicitó el consentimiento informado de los padres o sus representantes legales, además la aprobación de las autoridades de la institución.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 12 pacientes preescolares con diagnóstico de HC atendidos en el consultorio de neurología pediátrica del Hospital Vicente Corral Moscoso, las características demográficas, clínicas y el registro electroencefalográfico (Tabla No. 1).

Tabla No. 1
Características demográficas, clínicas y electroencefalográficas.
HVCM, Cuenca 2013 - 2014

EDAD PROMEDIO	
Al momento del estudio (años)	2.9
Al momento de la exploración neurológica (años)	3.2
GENERO	
Femenino	7 (58%)
Masculino	5 (42%)
GRADO DE HIPOTIROIDISMO	
Leve	4 (33%)
Moderado	6 (50%)
Severo	2 (17%)
DESARROLLO PSICOMOTOR	
Normal	8 (67%)
Retraso	4 (33%)
ELECTROENCEFALOGRAFÍA DIGITAL	
Normal	5 (42%)
Inmadurez	5 (42%)
Disfunción	2 (16%)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Presente	5 (42%)
Ausente	7 (58%)

Fuente: formularios de recolección de datos
Elaboración: los autores

La distribución por género correspondió a 58% femenino y, masculino 42%; al momento del diagnóstico de hipotiroidismo 50% de los pacientes presentaba un grado moderado del mismo, estos datos fueron recabados del expediente clínico.

El total de los 12 pacientes fue evaluado por medio de la escala de Denver II, en sus diferentes esferas (actividad motora general, lenguaje, actividad motora fina-adaptación, área personal-social) con la finalidad de detectar la normalidad o no del desarrollo.

Dentro de la clasificación del retraso de desarrollo se evaluó con el instrumento de medición ya señalado, se encontró que los pacientes no tenían afección motora general, actividad motora fina y el área personal-social, no así en cuanto al lenguaje, encontrando déficit en 4 pacientes. A estos pacientes preescolares se les realizó un estudio electroencefalográfico digital, el cual reportó 42% con EEG normal y 58% con estudio anormal, siendo dos terceras partes inmaduro.

Tabla No. 2

Características del desarrollo psicomotor, su relación clínica y electroencefalográfica. HVCM, Cuenca 2013-2014

Nº PACIENTE	EDAD	DPM	EEG	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
1	2 años 4 meses	Normal	Normal	Ninguna
2	3 años 5 meses	Normal	Normal	Ninguna
3	2 años 8 meses	Retraso	Inmadurez	Retraso del lenguaje
4	4 años 9 meses	Normal	Normal	Ninguna
5	3 años 4 meses	Retraso	Inmadurez	Retraso del lenguaje
6	4 años 11 meses	Retraso	Disfunción	Retraso del lenguaje
7	3 años 2 meses	Normal	Normal	Ninguna
8	2 años 10 meses	Normal	Inmadurez	Inatención
9	3 años 3 meses	Normal	Inmadurez	Ninguna
10	2 años 7 meses	Retraso	Disfunción	Retraso del lenguaje
11	4 años 3 meses	Normal	Inmadurez	Ninguna
12	2 años 5 meses	Normal	Normal	Ninguna

Fuente: formularios de recolección de datos

Elaboración: los autores

En la tabla No. 2 se resumen los hallazgos durante la valoración neurológica y su correlación con la electroencefalografía, encontrando en ella los cuatro preescolares con alteraciones en el área del lenguaje y con manifestaciones clínicas inespecíficas, siendo característica la evidencia de inatención.

Se relacionó el grado de hipotiroidismo al momento del diagnóstico, y los hallazgos electroencefalográficos, encontrando trazo normal en 42% de los pacientes con hipotiroidismo, 42% presentó inmadurez y 16% disfunción. De los pacientes con hipotiroidismo leve, 25% presentó datos de inmadurez y 25% datos de disfunción. Por último, el 17% (hipotiroidismo moderado) presentó un trazo normal en el electroencefalograma.

La madurez cortical es valorada de acuerdo a los grafoelementos encontrados en vigilia y

durante el sueño, dada la falta de organización de dichos elementos en éste último, se encontraron husos sigma asincrónicos y asimétricos, así como husos extremos.

De tal manera que se agruparon los pacientes en los que se documentó retraso psicomotor, relacionándolos con los resultados de electroencefalograma, de acuerdo a ello se observó que del total, 4 pacientes con retraso psicomotor, de los cuales 50% presentó datos de inmadurez en el electroencefalograma, 25% disfunción y 25% trazo normal.

Se realizó interrogatorio dirigido para descartar manifestaciones clínicas epilépticas, no obstante, éstas no se documentaron en paciente alguno. Se interrogó otras manifestaciones como déficit cognitivo, hallazgos en la aplicación de la escala de Denver II, retraso en la adquisición del lenguaje, dificultad para

emisión de fonemas; en este conjunto de alteraciones se determinó que la manifestación se encontraba presente o ausente. Dentro de esta asociación se encontró que 5 pacientes presentaron manifestaciones clínicas, el 100% presentó alteraciones electroencefalográficas, 80% inmadurez, y 20% disfunción.

DISCUSIÓN

El HC es una enfermedad que se conoce desde el siglo XV y constituye la causa más frecuente de deficiencia intelectual evitable en el niño. La distribución por género correspondió a 58% femenino y masculino 42%, estando en relación con la prevalencia mundial de mayor afección a niñas.

El pronóstico para los niños HC mejora con el tratamiento precoz, los problemas de desarrollo en relación con el coeficiente intelectual, actividad motora, y rendimiento académico han sido motivo de estudio, estableciéndose una asociación entre los niveles de HT y la severidad de manifestaciones clínicas, así lo describe el estudio base realizado por Mendoza-Ruiz en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (15) donde se encontró que los pacientes con hipotiroidismo presentaron anomalías en el EEG.

Si bien está demostrado que el hipotiroidismo ocasiona defectos de mielinización, de migración y diferenciación neuronal, lo cual puede condicionar discapacidad intelectual, que a partir del tiempo en el cual se demore el diagnóstico y se instaure tratamiento puede llegar a ser profundo, es también mencionado en la literatura que las afecciones presentadas son predominantemente motoras, especialmente a nivel motor fino y trastorno del control postural, como lo describe Gharib H y cols en la disfunción tiroidea subclínica y su manejo (16).

Sin embargo, también se presentan dificultades de aprendizaje, principalmente cálculo, alteraciones conductuales, cognitivas, aritméticas y verbales, además los pacientes evaluados por medio de la escala Denver II, presentaron afección a nivel de lenguaje, hallazgo no esperado por lo reportado previamente en la literatura (16, 17) por lo que el presente estudio muestra una perspectiva promisorio en cuanto a participación temprana en esta área en la que hay oportuni-

dad de interferir de manera positiva y de manera dirigida, con la finalidad de evitar déficit neurológico mayor.

Si bien la asociación clínica con los hallazgos del EEG estuvo presente en más de la mitad de los pacientes, reconocemos las limitaciones derivadas del tamaño de muestra de la población estudiada, lo que implica que los resultados que mostramos sean tomados con mesura, sin embargo los hallazgos incrementan la inquietud de corroborar la asociación entre la causa y el efecto, ya que se tuvo el cuidado de aislar la población con un solo padecimiento que podría alterar el patrón electroencefalográfico.

En cuanto a la madurez neurológica se encontraron cuatro pacientes con retraso en el área del lenguaje, todos con variaciones electroencefalográficas y con manifestaciones clínicas sutiles. Las limitaciones con las que cuenta nuestro estudio, no arrojan cifras estadísticamente significativas por la heterogeneidad de los resultados, no por ello dejan de ser orientadoras.

La escala de Denver tiene una función de screening, consideramos dar seguimiento aquellos pacientes con alteraciones electroencefalográficas y manifestaciones clínicas.

CONCLUSIONES

Luego del análisis realizado a lo largo de esta investigación, se realizan las siguientes conclusiones:

Los resultados del presente estudio muestran un patrón heterogéneo, sin embargo orientan a la posible asociación entre las manifestaciones clínicas y los hallazgos electroencefalográficos.

Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan afección en el área del lenguaje determinado por medio de la aplicación de la escala de Denver II.

Las manifestaciones clínicas anormales son principalmente en el área verbal, pero también se presentan como manifestaciones sutiles o inespecíficas como inatención, irritabilidad y alteraciones de conducta.

RECOMENDACIONES

Se debe realizar un plan piloto para detectar precozmente los trastornos en el desarrollo psicomotor en niños con hipotiroidismo congénito en todas las unidades del Ministerio de Salud Pública, que incluya formación al personal de salud, así como políticas y normas de referencia a los centros de neurodesarrollo, con el propósito de disminuir o evitar lesión cerebral irreversible.

Elaborar protocolos de atención en primer y segundo nivel de salud, que permitan realizar una detección precoz, un diagnóstico y tratamiento oportuno con un seguimiento del médico general y/o pediatra adecuado.

Es necesario realizar estudios posteriores, con un mayor tamaño de muestra, siendo estos de tipo prospectivo y controlado, cuyo seguimiento a largo plazo podrían corroborar los resultados obtenidos en este estudio, de esta manera considerar el electroencefalograma y una valoración neurológica integral como parte del abordaje.

Se debe formar equipos multiprofesionales en neurodesarrollo en las unidades de salud que coordinen acciones que aseguren tratamientos adecuados, adaptados a las capacidades y condiciones funcionales del niño/a con hipotiroidismo congénito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. En: Garner D, Shoback D, editores. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8th ed. London: McGrawHill; 2007. p. 209-80.
2. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363:793- 803.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1998-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
4. DeGroot LJ, Jameson JL. Hypothyroidism and myxedema coma. En: *Endocrinology*. 5.a ed. Vol 2. Cap. 105. Philadelphia: WB Saunders Co; 2005.4
5. Gillan M, Kopp P. Genetic defects of thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:364-72.
6. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev*. 1993;14:348-99.
7. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:771-6.
8. Solís J, Valverde C. Hipotiroidismo Neonatal: Fisiopatología, Aspectos Moleculares, Metabólicos y Clínicos. *Rev Invest Clin* 2006; 58 (4): 318-34.
9. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito Neonatal en el Primer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2008.
10. DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. The thyroid and its diseases. 6th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 1996:33-112.
11. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V, QFB. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud pública de México* vol.46, no.2, marzo-abril de 2004.
12. Tamiz Neonatal. Detección y Tratamiento Oportuno e Integral del Hipotiroidismo Congénito. México: Secretaría de Salud; 2007.
13. Rendón M, Morales I, Huerta E, Silva A, Villasís M. Birth Prevalence of Congenital Hypothyroidism in México. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22(5): 478-85.
14. Vela M, Gamboa S, Aguirre B, Cicerón I, Pérez M, Ortiz J et al. Tamiz Neonatal del Hipotiroidismo Congénito en México. Frecuencia en los Últimos Diez Años. *Acta Pediatr Méx* 2000; 21 (4): 99-103.
15. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:197-208.
16. Gharib H, Tuttle M, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1581-5.
17. Mendoza-Ruiz FJ. Alteraciones electroencefalográficas en pacientes de 1 a 4 años con hipotiroidismo congénito atendidos en el HP del CMN S XXI. México. DF. 2013;11-24.