



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P R E S E N T A :

DR. LUIS ENRIQUE HERMOSA HUERTA

DIRECTOR DE TESIS:
DR.OMAR AVILA MARIÑO



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A EL HOSPITAL

"DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"

A MIS MAESTROS:

DR. OMAR ÁVILA MARINO

DR. HERBERT LOPEZ GONZALEZ

DR. HÉCTOR ESPINOZA MALDONADO

A MI ESPOSA MARTHITA

*A MIS HIJOS : LUIS CARLOS
Y MARTHITA*

A MIS PADRES

*Y A DIOS POR
LLEGAR HASTA AQUÍ.*

HIPOTIROIDISMO CONGENITO

- I. INTRODUCCION
- II. HISTORIA
- III. INCIDENCIA
- IV. EMBRIOLOGIA
- V. ANATOMIA
- VI. FISIOLOGIA
- VII. FISIOPATOGENIA
- VIII. CLASIFICACIÓN
- IX. DIAGNOSTICO
- X. TRATAMIENTO
- XI. PRONOSTICO
- XII. CONCLUSION
- XIII. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

A 35 años del inicio del programa piloto desarrollado en Québec, Canadá y en Pittsburg, Pensilvania se estima se han analizado más 190 millones de RN en el mundo con una detección de aproximadamente 55,000 afectados. En México, desde 1989 a la fecha se han tamizado en la SSA cerca de 5 000 000 con una detección aproximada de 1 944 casos(1). El profundo beneficio clínico se estima que el costo del tamizado ha sido mucho menor que el costo de diagnosticar a pacientes con hipotiroidismo congénito en edades mayores, como dato curioso la incidencia de hipotiroidismo congénito en hallazgos ha sido de 4 a 5 veces más frecuente que la fenilcetonuria programa por el cual originalmente se implemento el tamizado (2).

Las definiciones clásicas de hipotiroidismo congénito lo mencionan como una endocrinopatía debida a la falta de hormona tiroidea al final del embarazo y en el periodo neonatal. Es la situación resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas en los tejidos, bien por una deficiente producción, o bien por la resistencia a su acción en los tejidos blanco (1,2,3,11).

La anterior definición es una de las más comunes en todos los medios en que se habla de hipotiroidismo, si bien las más frecuentes definiciones llaman a la urgencia de la detección y tratamiento oportuno como la siguiente

Las definiciones actuales además de lo anterior agregan que se considera la causa más común de retraso mental prevenible, incrementando las secuelas neurológicas irreversibles mientras más tardío sea el diagnóstico e inicio del tratamiento; así mismo el hipotiroidismo congénito es considerado una urgencia pediátrica (2).

Las alteraciones en la función tiroidea son la causa más común de enfermedad endocrinológica, afectando pacientes de todas las edades y presentando una gran variabilidad de cursos clínicos, con un espectro que va desde cuadros asintomáticos hasta falla multisistémica. El diagnóstico temprano, sumado al manejo adecuado de las asociaciones sindromáticas de las que se acompañan las alteraciones tiroideas, permiten que el pronóstico en general sea favorable (4).

El desarrollo en la detección temprana y el tratamiento ha llevado a mejorar el manejo del hipotiroidismo congénito en pacientes que están ahora en la segunda y tercera década de su vida. Los tratamientos usados con hormona tiroidea son más agresivos en la corrección temprana de los pacientes que actualmente están en la primera y segunda década de su vida. Por lo tanto, los recién nacidos con hipotiroidismo congénito en la actualidad tienen mejor pronóstico en el área intelectual y neurológica (1).

Uno de los aspectos más recientes e interesantes, estudiando en referencia a las alteraciones tiroideas, es el abordaje molecular, ya que estos estudios han permitido dilucidar cada vez más cuál es la asociación entre las alteraciones genéticas de los trastornos tiroideos con sus manifestaciones clínicas y, en su caso, con el patrón de herencia observado. Lo anterior permite diagnosticar precozmente ciertas alteraciones y facilita al clínico, tanto el estudio familiar como el asesoramiento genético implicado además de correlacionar cuáles son las estructuras cuya formación y función estos genes regulan de manera habitual en el desarrollo normal (4).

II. HISTORIA.

La glándula tiroides su nombre proviene de griego *thyreos*, *escudo*, mas *eidos forma*. El bocio endémico y el cretinismo han existido desde hace siglos como puede verse en las esculturas con bocio de la cultura Tumaco de los Andes de 400 AC a 500 DC (3).

La tiroides fue identificada por el anatomista Thomas Wharton en 1656, en ese mismo año el cuadro de Las Meninas fue pintado por Diego de Velásquez el cual detalla en una de sus pinturas a un enano que los clínicos piensan que la patología que aqueje a este personaje sea un hipotiroidismo congénito este cuadro es nombrado El Niño de Vallecas y esta en Museo el Prado (5).

El hipotiroidismo congénito esporádico fue descrito por primera vez en 1850 por Thomas B Curling, con la publicación de un artículo en la que presentaba el caso de 2 niños, uno de 10 años y otro de 6 meses de edad, con el cuadro clínico del hipotiroidismo congénito primario y en los que el examen postmortem no identifico tejido tiroideo. En 1871 Fagge describio varios caso de de hipotiroidismo sin bocio con

características clínicas similares a las formas endémicas de la enfermedad y utilizó el término cretinismo esporádico para distinguir estas formas con ausencia de glándula del cretinismo endémico con bocio (3).

El tratamiento del hipotiroidismo con extractos de tiroideos comenzó en el Hospital Infantil de Newcastle upon Tyne, Inglaterra, siendo George R. Murray el primero en inyectar tiroides de ovino en el año 1890 a una paciente mixedematosa, con excelentes resultados, publicado en 1892 los resultados del tratamiento con extracto tiroideo por vía oral en cuatro pacientes (6).

El aislamiento de la tiroxina por Kendall, el 24 de diciembre de 1914, ha sido considerado uno de los mayores avances para la evolución de la Endocrinología Pediátrica en el siglo XX. Harington realizó la síntesis de tiroxina en 1927 y disponemos de L-tiroxina sódica (L-T4) desde 1949. Gross y Rosalind Pitt-Rivers sintetizaron la T3 en 1952 (6).

A partir de 1946, la disponibilidad de yodo-131 (I-131) permitió establecer las bases de la tiroidología, la especialidad médica que en la actualidad se conoce como medicina nuclear molecular (7).

En el año de 1963 Guthrie y Susi reportaron los resultados del diagnóstico de errores congénitos del metabolismo utilizando un método rápido que inició la implementación del tamizaje neonatal para detectar alteraciones congénitas del metabolismo (11).

Extractos desecados de tiroides conteniendo cantidades variables de T4, T3 y tiroglobulina fueron utilizados en 1970 por Braverman (6)

En 1974 se inicia la era de la detección del hipotiroidismo congénito en Estados Unidos y Canadá (1).

En nuestro país en un período de 30 meses entre 1986 y 1988 varias dependencias del Sector Salud junto con la Universidad Autónoma de México (UNAM), llevaron a cabo un estudio piloto para conocer la frecuencia del hipotiroidismo congénito y valorar la implementación de un programa para la prevención del retardo mental por esta causa(9) Debido a la prevalencia encontrada de la enfermedad y a los resultados satisfactorios del estudio piloto realizado, la Secretaría de Salud emitió una Norma Técnica incluida en la

Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 en sus artículos 5.9 al 5.9.1.5 que obliga a efectuar los estudios de tamizaje neonatal (10).

III. INCIDENCIA

Los programas internacionales de escrutinio neonatal comenzaron a mediados de la década de los setentas y son ahora rutinarios en los países desarrollados. De sus resultados se ha encontrado que la prevalencia relativa de hipotiroidismo permanente es aproximadamente de 1: 4,000 nacidos vivos en población caucásica y de 1: 7,700 en japoneses. En Estados Unidos de Norteamérica se encontró además que la incidencia es muy baja en la población negra 1: 32,000 pero de 1: 2,000 en población hispánica, y por lo tanto dos veces más común que en los caucásicos (11).

En México el Hipotiroidismo congénito es un problema de salud pública que tiene una incidencia nacional que va de 1: 1,951 a 1: 2,458 nacidos vivos. El hipotiroidismo congénito es la segunda enfermedad endocrina, después de la diabetes mellitus, que puede producir retraso mental, pero que en la actualidad es prevenible. La frecuencia del hipotiroidismo congénito en relación al sexo es mas común en el sexo femenino que en el masculino 2: 1 en todas las estadísticas mundiales (12).

En el 2002 Vela realizó un estudio en México donde encontró una incidencia nacional de hipotiroidismo congénito de 3.9 por cada 10,000 recién nacidos tras realizar tamizaje a 1,547,000 recién nacidos; de los 605 casos confirmados, 382 (63.1%) correspondieron al sexo femenino y 223 (36.9%) al sexo masculino(13).

La incidencia de acuerdo a su clasificación es la siguiente primario cuando se localiza en la tiroides su incidencia es de 1:5,000 nacidos vivos. El hipotiroidismo congénito hipotálamo-hipofisiario es poco frecuente 1: 50,000-100,000 recién nacidos. El déficit congénito de TBG aparece en un 1: 5,000-10,000 recién nacidos. La hipotiroxinemia transitoria neonatal (T4 baja, TSH normal) aparece en el 50% de los recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas y en el 25% de todos los recién nacidos pretérmino. La incidencia de hipotiroidismo neonatal transitorio (T4 baja, TSH elevada)varia geográficamente en relación a la ingesta de yodo. Es baja en áreas suficientes en yodo

(Norteamérica, Japón 1: 50,000 recién nacidos) y más alta en áreas con deficiencia de yodo como Bélgica (1:600 recién nacidos) y Alemania central (1: 100 recién nacidos). La incidencia de hipotiroidismo congénito transitorio de etiología autoinmune es de 1:30,000 recién nacidos. El síndrome de resistencia generalizada a la hormona tiroidea es poco frecuente. Se han descrito unos 300 casos , el 35% de ellos en niños menores de 10 años (14).

IV. EMBRIOLOGÍA

El origen del tiroides es endodérmico y se forma como un apéndice en la cuarta y quinta bolsas faríngeas, que en el hombre incluyen también el cuerpo ultimo branquial del que se derivan las células parafoliculares (células claras, células C o células Nonidez, originadas en la creta neural) productoras de calcitocina, y las glándulas paratiroides.

El desarrollo del tiroides empieza por un engrosamiento medio en el suelo de la faringe primitiva que acaba siendo un divertículo que se expande caudalmente. Las células tiroideas están al final del divertículo o conducto tirogloso. Sobre el día 30 de la embriogénesis la glándula bilobulada, va creciendo y descendiendo. El conducto tirogloso adelgaza, se elonga y degenera sobre el día 40 de la embriogénesis. Después de fracturarse el tirogloso, hacia los 40-50 días el tiroides alcanza su localización anatómica definitiva. Pesa entonces 1-2mg, 100-300mg hacia mitad de la gestación, 1-3 gramos al nacimiento y unos 20 gramos en el adulto.

Desde el punto de vista histológico se pueden distinguir tres etapas en el desarrollo del tiroides:

Precoloidal: 5, 5-10 semanas.

Coloidal inicial: 10-11,5 semanas.

Crecimiento Folicular: 11,5 semanas en adelante.

Las células foliculares se van diferenciando y se expresan los genes que son esenciales para la síntesis de HT: TSH-R, NIS, TPO, TG. Se puede detectar TG a partir de la quinta semana de gestación, TRH a partir de la semana 8-9, HT a partir de la semana 11

y la TSH está presente en hipófisis a las 10-12 semanas. El sistema vascular portal hipotálamo-hipofisiario se detecta histológicamente a las 9 semanas.

De todas formas la capacidad de las células tiroideas para concentrar I no aparece hasta entrando el segundo trimestre y coincide con la aparición de espacios intracelulares que contienen coloide. Aumenta hacia la mitad de la gestación que es cuando se ha podido demostrar la formación en el ser vivo de hormona yodada en el tiroides fetal. Es también entre las 20-24 semanas de gestación cuando se produce un aumento importante de las concentraciones séricas de TSH seguido de un claro aumento de las de T4, que se interpreta como el comienzo de la secreción de hormona por el tiroides fetal. Al nacer el tiroides humano contiene abundantes folículos bien formados y llenos de coloide.

Se han descrito 3 genes que codifican para proteínas que regulan la normal morfogénesis y migración del tiroides embrionario: TTF1, TTF2 y Pax8.

TTF1: o factor de transcripción tiroideo 1, también conocido como NKX2A o TIF-1. el gen que codifica para este factor de transcripción se localiza en el cromosoma 14q12-q21 y está compuesto por 3 exones y 2 intrones. Es un factor importante en la regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración. También regula los genes específicos tiroideos: TG, TPO, TSH-R. Este factor de transcripción también se expresa en el pulmón, en el cerebro anterior e hipófisis. En el pulmón activa la transcripción de los genes que codifican para el surfactante pulmonar. En el cerebro es de gran importancia en la etapa de desarrollo de los ganglios basales.

TTF2: o factor de transcripción tiroideo 2, también conocido como FKLH15 o FOXE1. Es una fosfoproteína codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 9q22 y que consiste en un solo exon. Regula la expresión de TPO y TG en el adulto. Durante el desarrollo se expresa en tiroides, hipófisis anterior, epitelio orofaríngeo, esófago, folículos del cabello, testículo prepuberal y timo. Regula genes implicados en la migración del brote inicial y de diversos procesos embriológicos de la línea media.

PAX8: las proteínas Pax son una familia de factores de transcripción con roles esenciales durante la embriogénesis. PAX8, cuyo gen se localiza en el cromosoma 2q13-q14 y tiene 11 exones, se expresa en el divertículo tiroideo, en el conducto tirogloso, en los cuerpos traqueobranquiales, en el cerebro medio y posterior en desarrollo y riñón. Está implicado en la proliferación y diferenciación de las células tiroideas. En el tiroides maduro regula la expresión de los genes de TG, TPO y NIS, y actúa de forma sinérgica con TTF-1 para activar el gen de TG .

Otros factores de transcripción que se han involucrado en el desarrollo tiroideo son:

Hox: afectan al desarrollo del tiroides y de muchos otros tejidos entre ellos las células parafoliculares y timo.

Hex: se expresa en el endodermo en desarrollo, en precursores endoteliales y hematopoyéticos y en tejidos adultos: cerebro anterior, tiroides, pulmón, hígado, páncreas. En las ratas hex^{-/-} el desarrollo tiroideo se para en el día embrionario 9 de la rata, las células precursoras no migran, no expresan TTF1 ni TTF2.

Shh (sonic hedgehog): regulador del desarrollo tiroideo, parece ser que controla la bilobulación simétrica del tiroides al final de la organogénesis (3).

V. ANATOMÍA

El tiroides es una glándula impar y media situada en la parte anterior del cuello, delante del cartílago cricoides. Está formada por dos lóbulos situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea , unidos por un istmo que a veces presenta un lóbulo piramidal. La glándula está abundantemente irrigada, con un flujo sanguíneo más elevado por un gramo de tejido que el de ningún otro órgano del cuerpo, exceptuando el glomus carotídeo y el riñón. La vascularización del tiroides comprende cuatro arterias principales, una en cada polo de los dos lóbulos.

El tiroides está revestido de una fina cápsula fibrosa externa. Esta encapsulación facilita su palpación.

Desde el punto de vista histológico la glándula está formada x la agrupación de folículos, cuya estructura es única entre las glándulas endócrinas. El folículo es la unidad funcional, tiene una apariencia mas o menos esférica con una concavidad central, normalmente rellena de una sustancia coloide y rodeada de una monocapa de células epiteliales coloides, de 15-150 μm de diámetro, el tirocito. La cara del tirocito en contacto conel coloide o cara apical está constituida por una membrana festoneada de microvellosidades. La cara opuesta o basal está orientada hacia el exterior del folículo, está delimitada por una membrana basal gruesa en contacto con los capilares sanguíneos fenestrados. Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a las caras laterales de otros tirocitos.

El coloide constituye el almacén de la proteína específica de la célula epitelial tiroidea, la TG:

Cuando las células están en reposo tienen una apariencia plana, cuando están estimuladas aumentan en altura, tomando una apariencia columnar y disminuye el volumen ocupado por el coloide. Estas células epiteliales son de origen policlonal por lo que diversos folículos pueden responder de forma distinta ante un mismo estímulo, tanto de crecimiento como de función, por ello pueden encontrarse en una misma glándula folículos en muy diversos estados de estimulación(3).

VI FISIOLOGIA

VII. EFECTOS GENERALES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son importantes para mantener niveles óptimos de oxigenación celular, regular el metabolismo energético y para mantener la temperatura corporal a través de estimular la producción mitocondrial de calor (efecto calorigénico).

Metabolismo Proteico. Las hormonas tiroideas estimulan la síntesis y degradación proteica, lo cual es fundamental para la maduración y crecimiento tisular, así como para el metabolismo de otras hormonas y de algunos sistemas enzimáticos.

Metabolismo Hidrocarbonado. Las hormonas tiroideas participan virtualmente en todos los aspectos del metabolismo hidrocarbonado en estrecha interrelación con otras hormonas particularmente catecolaminas e insulina. Regula la magnitud de la actividad glucogenolítica e hiperglucémica de la epinefrina y potencializan los efectos de la insulina en la síntesis de glucógeno y en la utilización de glucosa. Por otra parte mejoran la absorción intestinal de glucosa y galactosa.

Metabolismo lípido. Tienen influencia en la síntesis, movilización, degradación y excreción de los lípidos. En el hipotiroidismo, el trastorno en la degradación y excreción es proporcionalmente mayor que las alteraciones de la síntesis, lo cual explica los cambios observados en la concentración de lípidos (hipercolesterolemia lipemia, infiltración, grasa del hígado). Esta situación es evidente solo en niños mayores de 6 meses en quienes además, existe un buen sustrato graso.

Metabolismo vitamínico. En la síntesis de algunas vitaminas es necesaria la participación de hormona tiroidea como en la conversión de caroteno y vitamina A y retineno (pigmento necesario para la adaptación visual en la oscuridad). En el hipotiroidismo el bloqueo de dicha conversión da lugar a un aumento en la piel, así como manifestaciones de carencia de vitamina A y ceguera nocturna.

Agua y metabolismo mineral. En el hipotiroidismo hay retención extracelular de agua a pesar de que el volumen plasmático está disminuido, lo cual es debido a depósitos hidrofílicos (mucoproteínas) en los tejidos intersticiales (mixedema). El flujo renal se encuentra disminuido como una más de las alteraciones circulatorias generales de este trastorno. Es común la hiponatremia, relacionada en parte a la retención hídrica y que el potasio sea normal en relación a la masa magra corporal.

Aparato cardiovascular. En general el rendimiento cardíaco es proporcional al estado metabólico del organismo, de tal manera que el hipotiroidismo el gasto cardíaco se encuentra bajo. Esta misma generalización puede hacerse respecto a los cambios de volumen sanguíneo y presión sistólica, de tal manera que en el hipotiroidismo la disminución en la presión sistólica, con incremento moderado de la diastólica, determinan una disminución de la presión diferencial.

La disminución del volumen sanguíneo y del gasto cardíaco, así como del incremento de la resistencia vascular periférica y del tiempo circulatoria, van a tener repercusión desfavorable en el flujo sanguíneo tisular (hipoxia).

Sistema Nervioso. En el cerebro humano en desarrollo, las hormonas tiroideas participan en múltiples procesos que son fundamentales y ocurren desde la mitad de la gestación hasta el final del segundo año de vida postnatal (Cuadro 1). El hipotiroidismo en este período crítico del desarrollo cerebral da lugar a cambios orgánicos y funcionales permanentes que se desglosan en dicho Cuadro 1

****Cuadro 1

Crecimiento y desarrollo. Obviamente que los trastornos metabólicos ya señalados van a tener repercusión importante en el crecimiento y desarrollo general. Por otra parte, las

hormonas tiroideas tienen una acción primaria en el desarrollo del hueso y a través de un efecto permisivo con otras hormonas, particularmente somatotrofina, en el desarrollo lineal del individuo.

Músculo. En el hipotiroidismo las fibras musculares se hinchan perdiéndose su estriación normal y están separadas por la presencia de depósitos mucinosos. Esos cambios condicionan rigidez y dolor, así como lentitud en la contracción y relajación.

Piel y Anexos. La deficiencia de hormonas tiroideas producen un aumento de mucoproteínas hidrofílicas (complejo de mucopolisacáridos, ácido hialurónico y ácido condrotín-sulfúrico) en la sustancia basal de la dermis (mixederma). Este material se localiza también en otros ejidos como la lengua (macroglosia) y membranas mucosas de la laringe y faringe, lo cual condiciona cambios en la voz. Las glándulas sudoríparas y sebáceas disminuyen su secreción (sequedad y aspereza de la piel) y existe retardo en el crecimiento y desarrollo del cabello y de las uñas.

Sistema Hematopoyético. En respuesta a la disminución de los requerimientos de oxígeno, hay descenso en la cantidad de eritrocitos, lo cual se manifiesta por anemia normocítica. Por otra parte, existe defecto en la absorción de hierro como resultado de alteraciones en la mucosa gástrica que da lugar a aclorhidria y como consecuencia, anemia hipocrómica.

Aparato Digestivo. La deficiencia de hormona tiroidea disminuye la actividad peristáltica que, junto con la disminución en la ingesta, da lugar a estreñimiento. El trastorno en la motilidad, también favorece por infiltración mixedematosa del intestino condiciona distensión por meteorismo. Como se ha señalado, frecuentemente existe aclorhidria por atrofia de la mucosa gástrica (11).

VI.II. METABOLISMO DEL YODO

El yodo (I) es un oligoelemento esencial cuyo papel biológico fundamental es el formar parte de las hormonas tiroideas.

Los requerimientos de I varían con la edad y en circunstancias fisiológicas como el embarazo y la lactancia.

La fuente natural de I la constituyen los alimentos y el agua. El agua del mar contiene alrededor de 50 mcg I/L, la lluvia tiene una concentración de I entre 1,8 y 8,5 mcg/L. Esta agua contribuye a un enriquecimiento de las superficies de la tierra delimitando

zonas con gran contenido en I (4-9 mg/Kg) y otras zonas, montañosas y alejadas del mar, donde el suelo es más pobre (0,6-1,5 mg/Kg). El contenido en I del agua en las zonas no bociógenas es de 0,1-2,0 mcg/L.

***El aporte alimentario constituye la fuente más importante para el mantenimiento del equilibrio del I en el organismo. Aún teniendo en cuenta que las mayores cantidades de I se encuentran en los crustáceos (40-320 mcg/100gr) y en los pescados y marinos (25-75 mcg/100 gr), los aportes de I dependen mucho del tipo de sal que se utiliza

Los recién nacidos y lactantes dependen exclusivamente del contenido en I de la leche materna o de las fórmulas adaptadas. El contenido en I de la leche materna también varía dependiendo de la riqueza de la madre en este elemento, así en las zonas bociógenas con cretinismo endémico el contenido de I de la leche materna puede ser inferior a 1,5 mcg/dl mientras que en zonas no bociógenas el contenido medio es mucho mayor (de 7 a 9 mcg/dl en diversos estudios europeos y de 14 a 18 mcg/dl en algunos estudios americanos). La ingestión recomendada actualmente por vía enteral de I para los niños prematuros es de 30 mcg/Kg/día, para conseguirla se había recomendado que el contenido en I de las fórmulas para lactantes fuera de 5 mcg/100 kcal (unos 3,5 mcg/dl) y el doble en las fórmulas para prematuros. Recientemente la ICCIDD (Internacional Comité for the Control of Iodine Deficiency Disorders) ha considerado que este aporte puede ser insuficiente para prematuros y recomienda que el contenido en las leches adaptadas sea de 10 mcg/dl y el doble en las formulas para prematuros. Como la absorción intestinal es elevada, el aporte parental debe aproximarse a las recomendaciones enterales.

Respecto al riesgo de una ingestión excesivamente elevada se ha visto que una ingestión 1-2 mg al día de I es frecuente en algunas poblaciones que consumen algas marinas en Japón sin efectos nocivos. Tampoco se han visto efectos negativos en mujeres embarazadas de Chile cuyas medidas de yoduria sugieren una ingestión de 500-700 mcg de I al día. Se ha demostrado que incluso el uso de aceites yodados como medida de urgencia para erradicar la deficiencia de I en algunos países está exento de problemas para la embarazada y el feto.

El I, una vez ingerido, se convierte en I' y se absorbe como tal por el tracto gastrointestinal. Suele circular en el plasma a unas concentraciones de 2 mcg/l. La mayor parte es captado y utilizado por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporado en las moléculas de T4 y T3. El I' circulante también es captado por el riñón, que lo excreta por la orina. Las hormonas son metabolizadas hasta I' en diversos tejidos, y este I' vuelve al torrente circulatorio a partir del cual puede ser captado nuevamente por el tiroides o excretado en la orina. Una pequeña parte del I se pierde por las heces, en su mayor parte en forma hormonal. Cuando la ingestión de I es inferior a los requerimientos, se ponen en funcionamiento numerosos mecanismos para su conservación, aumentando la proporción captada y utilizada en el tiroides frente a la que se excreta por la orina. Cuando por el contrario, la ingestión es superior a los requerimientos, se excreta una proporción mayor por la orina. La determinación de yoduria tiene una buena correlación con la ingestión diaria de I.

Esto debe tenerse en cuenta cuando se evalúa la función tiroidea estudiando la captación de isótopos radiactivos del I. En las zonas donde la ingestión de I es baja, la proporción del I radiactivo administrado captada por el tiroides es elevada y la excretada por la orina es baja.

La estructura folicular del tiroides está muy relacionada con su dependencia funcional del I. Al ser el I un oligoelemento muy escaso hay la necesidad de poder concentrarlo y de almacenar la hormona yodada de tal forma que no sea inmediatamente accesible al torrente sanguíneo (la TG yodada del coloide), y de poder regular su liberación y secreción como hormona activa según las necesidades del organismo. En condiciones de una ingestión adecuada de I se almacena suficiente TG yodada en el tiroides humano como para asegurar al organismo unas cantidades adecuadas de hormona durante unos 100 días(3).

En México como regulación sanitaria se expidió la norma oficial mexicana NOM 040 SSAI-1993 para determinar los límites del ion yodo (30 +/-10 mgs/kg de ion yodo) que debe tener la sal yodatada destinada al consumo humano y animal(15).

VI.III SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La síntesis de las HT tiene lugar en el folículo tiroideo y en ella pueden distinguirse las siguientes etapas:

a) Capacitación del yodo: El tirocito comparte con otras células del mismo origen embrionario, como las salivares, mucosa gástrica o plexo coroideo, la capacidad de concentrar I^- . También lo concentran el ovario y el tejido mamario estimulado. Todos estos tejidos no tiroideos compiten con el tiroides por el I^- circulante pero en ninguno de ellos se sintetizan yodotironinas. El tirocito concentra I^- contra gradiente eléctrico y químico y lo transporta rápidamente desde la membrana basal a la apical. Normalmente el gradiente I^- tirocito/ I^- en plasma es de 30 a 40 pero este gradiente se incrementa cuando la dieta es pobre en I, por la TSH, por las inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides o por fármacos que bloquean la hormonosíntesis tiroidea. El proceso tiene todas las características de un proceso activo. El tirocito concentra también otros iones tales como ClO_4^- , BF_4^- , SCN^- , TCO_4^- , que tienen un volumen y carga iónica parecidos, pero lo hace con menor afinidad que para el I^- . Sin embargo si estos aniones circulan a concentraciones elevadas pueden bloquear la captación de I, tanto por el tirocito como por las glándulas salivares, mucosa gástrica, etc.

b) Síntesis de la tiroglobulina: La TG es la proteína esencial del tiroides por su capacidad estructural para producir y almacenar HT. Después de su glucosilación en el aparato de Golgi (su contenido en azúcares es del 10% de su peso total) se empaqueta en vesículas exocíticas que se funden con la membrana apical liberando su contenido al lumen folicular. Una molécula de TG contiene unos 110 residuos tirosílicos unidos por enlaces peptídicos a la cadena primaria. Una pequeña proporción de estos residuos tirosílicos llegan a yodarse. Dentro de la molécula de TG hay secuencias "hormonogénicas", determinadas por su estructura primaria y terciaria, en las que los residuos tirosílicos se yodan y se acoplan preferentemente para la síntesis de HT. Hay 4 sitios hormonogénicos mayores y varios menores. El gen de la TG se localiza en 8q24.2-24.3, es de gran tamaño, 8.307 pb, y contiene 42 exones. Existen varias formas de TG pero la forma prevalente y más importante es una glucoproteína de coeficiente de sedimentación 19 S, con un peso molecular de 660.000, que puede disociarse en dos

subunidades 12 S. La síntesis de la TG y su exocitosis están bajo el control principal de la TSH.

c) Yodación de la tiroglobulina: La organificación del I es el proceso mediante el cual el I oxidado se une a los residuos de tirosina de la TG. Depende de cuatro factores: la actividad peroxidasa, la generación de H₂O₂, la disponibilidad de I y TG y de una disposición espacial correcta de estos componentes en la membrana apical de la célula tiroidea.

La TPO es una hemoproteína glicosilada específica del tiroides de 110 kDa cuyo gen tiene 17 exones y está localizado en el cromosoma 2 (2p25). La TPO está unida a la membrana apical del tirocito donde cataliza la unión del I a los residuos de tirosina de la TG donde cataliza la unión del I a los residuos de tirosina de la TG formando MIT (3 monoyodotirosina) y DIT (3,5 diyodotirosina). A continuación tiene lugar la formación de T₃ (triyodotironina) y T₄ (tetrayodotironina o tiroxina) por el acoplamiento de dos residuos DIT o un DIT y un MIT, quedando incorporados a la molécula de TG.

Esta reacción de acoplamiento también es catalizada por la TPO.

El H₂O₂ está compuesto por la THOX1 y la THOX2. Son dos proteínas parecidas insertadas en la membrana apical de la célula folicular del tiroides. Tienen una estructura de 7 dominios transmembrana, cuatro sitios de unión NADPH, un sitio de unión para dinucleótido flavina adenina (FAD) y dos ‘‘EF-hand motifs’’ que controlan la actividad enzimática a través de la unión con calcio.

Los genes de THOX1 y THOX2 contienen 35 y 34 exones respectivamente y están situados en el brazo largo del cromosoma 15.

d) Almacenamiento de la tiroglobulina yodada en el coloide:

la TG yodada, reserva de T₄, T₃ y de I en forma de MIT y DIT, se almacena extracelularmente en el coloide, la TG más antigua se localiza en la zona central del lumen, y en la zona próxima al borde apical la yodada más recientemente.

e) Secreción de T₃ y de T₄: Cuando el tirocito es estimulado por la TSH aparecen unos pseudópodos en la membrana apical que engloban pequeñas porciones del coloide del lumen folicular y las gotas de coloide formadas entran en el citoplasma por un proceso de endocitosis. Estas gotas de coloide están limitadas por una membrana derivada de la membrana apical con lo que se está reciclando la membrana incorporada a la misma

durante el proceso de exocitosis de la TG. En cuanto las gotas de coloide entran por la membrana apical los lisosomas migran hacia ellas, se fusionan y migran hacia la zona basal de la célula. Durante este proceso las proteasas van hidrolizando la TG yodada hasta la liberación de todos sus aminoácidos, incluidos los yodados, las yodotirosinas MIT y DIT y las yodotironinas T4 Y T3. Las moléculas de las yodotirosinas MIT y DIT liberadas son desyodadas por una enzima, la yodotirosina desyodasa o deshalogenasa (DEHAL1). El gen de la DEHAL1 se localiza en 6p24 y tiene 6 exones. El I se envuelve a utilizar en su mayor parte dentro del tirocito, migra hacia la membrana apical donde vuelve a ser incorporado a una molécula de TG. La T3 y T4 liberadas pasan a la sangre, posiblemente por difusión.

VLIV TRANSPORTE DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las HT circulan en el plasma como yodoaminoácidos libres y en su mayor parte ligadas a tres proteínas de transporte

1. TBG (Thyroxine-binding globulin): es la que tiene una mayor afinidad y es la que transporta el 70-75% de T4. Es una glucoproteína y está sintetizada por un gen localizado en el cromosoma X
2. TBPA (thyroxine-binding pre-albumin): denominada también transtiretina, su concentración en
3. Albumina: es cuantitativamente la más abundante pero tiene una afinidad por la T4 unas 1000 veces menor que la TBG por lo que transporta únicamente un 5-10 % de la T4 ligada. También transporta otras muchas pequeñas moléculas hidrofóbicas.

Hay una mayor afinidad de las proteínas de transporte por la T4 que por la T3. Las concentraciones y afinidades de las proteínas transportadoras tienen un importante papel en el periodo de permanencia de las yodotironinas en la sangre L: la velocidad de desaparición del plasma de T4 es mucho más lenta que la T3, estas diferencias son atribuibles a las diferentes afinidades con que ambas yodotironinas se unen a sus proteínas transportadoras plasmáticas. La T4 queda retenida por estas en el compartimento vascular mucho más tiempo que la T3. Se considera que las proteínas

transportadoras, y en especial la TBG, ejercen tanto funciones de almacén como de tampón: el plasma contiene una fracción importante (alrededor de un 30%) de toda la T4 extratiroidea del organismo. Considerando que la T4 es además el sustrato para la formación intracelular de T3, resulta evidente que la T4 ligada a las proteínas plasmáticas constituye un almacén muy importante de HT para el organismo. En el caso de la T3, solo un 6% de la extratiroidea estaría en el compartimento vascular y el 94% en los tejidos, reflejando la menor afinidad de la TBG y demás proteínas transportadoras.

Se considera que la T4 y la T3 libres son las que pueden entrar en las células, la respuesta funcional a las HT está mejor relacionada con las concentraciones de hormona sérica libre que con su concentración total.

VI.V METABOLISMO PERIFÉRICO

La vía cualitativa y cuantitativamente más importante de metabolización de T4 y T3 es la desyodación progresiva de estas moléculas.

La primera monodesyodación de la T4 puede dar lugar a T3 o rT3. En el primer caso se trata, en cierto modo, de una reacción de activación en cuanto la T4, cuya afinidad por el receptor hormonal no es muy alta se transforma en T3, cuya afinidad por el receptor es 10-20 veces superior. Esta desyodación periférica de T4 es la principal vía de síntesis de T3 (80% del total). En cambio, en el caso de que la T4 se metabolice formando rT3, se trata de una reacción de desactivación ya que la afinidad de la rT3 por el receptor es inferior al de la T4.

Se conocen tres desyodasas que catalizan la desyodación de T4 y de otras yodotironinas menos yodadas:

1. Desyodasa tipo I: se expresa en hígado, riñón, tiroides e hipófisis. Se le atribuye la generación en el hígado de la mayor parte de T3 circulante. Cataliza la desyodación de T4 a T3.

2. Desyodasa tipo II: se expresa en cerebro, hipófisis, placenta, tejido graso pardo, hígado, riñón, tiroides, corazón y músculo esquelético. Actúa sobre la T4 para formar T3. De su actividad depende la formación local de T3 a partir de T4 en el cerebro. La desyodasa tipo II no se expresa en las neuronas, sino en células gliales de dos tipos. Por

una lado en los astrocitos, células en contacto directo con la barrera hematoencefálica y con las neuronas. La presencia de desyodasa II en los astrocitos hace pensar que la T4 pasaría a estas células a través de la barrera hematoencefálica, y la T3 generada pasaría de los astrocitos a las neuronas. El otro tipo celular que expresa desyodasa II son los tanacitos, unas células gliales especializadas que revisten la parte inferior del tercer ventrículo, localización en la que sustituyen a los endimocitos, Los tanacitos están en contacto con el líquido cefalorraquídeo, y emitan prolongaciones que atraviesan el parénquima para establecer contactos con neuronas, vasos del hipotálamo, vasos porta hipofisarios y terminaciones de neuronas neurosecretoras en la eminencia media. El papel fisiológico de los tanacitos en cuanto a células productoras de T3 no está suficientemente aclarado, pero podrían intervenir en la regulación de la secreción de TSH mediante la secreción directa de T3 a los vasos porta.

3. Desyodasa tipo III: se encuentra en cerebro, placenta y vasos sanguíneos. Transforma la T4 en rT3 y la T3 en T2.

Las tres desyodasas pertenecen a una familia de selenoproteínas con alta homología entre ellas, sobretodo en la región del centro catalítico de la enzima, que contiene una selenocisteína. Están codificadas por los genes DIO1 (1P32), DIO2 (14q24), y DIO3 (14q32) respectivamente.

La preponderancia de una u otra enzima contribuye a que las disponibilidades intracelulares de T3 sean diferentes en los distintos tejidos. En el hígado un 20% de la T3 procede de la desyodación local de T4, en la adenohipófisis un 50% y en el cerebro un 75-80%. Esto hace que el estado tiroideo sea tejido específico y difícil de definir para un individuo en general: se encuentran simultáneamente niveles elevados, normales y bajos de T3 en distintos tejidos de uno mismo animal. Cambios en las concentraciones de T3 circulante dan poca información sobre el nivel de HT en aquellos tejidos en los que la desyodación de la T4 a nivel intracelular es predominante. Para estos tejidos resultan más importantes los cambios de la T4 circulante. Se explica así que la correlación entre determinados efectos biológicos y las concentraciones plasmáticas de T4 sea mejor que las concentraciones de T3.

Cada tipo de enzima puede responder de forma diferente ante un mismo estímulo. Así por ejemplo, en el caso de hipotiroidismo, disminuye la actividad tipo I, con lo que se forma menos T3 a partir de T4 en el Hígado y en el riñón y disminuyen las concentraciones de T3 circulante, conservándose T4. En el cerebro, sin embargo, aumenta la conversión de T4 en T3 y disminuye la desyodación de la T3 así formada. El resultado es una concentración intracerebral de T3 mucho más alta de la que se podría suponer por los bajos valores circulantes.

VI.VI MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La T4 y T3 pasan del plasma al interior del citoplasma celular donde la T4 es desyodada a T3 y ésta es luego trasladada al núcleo donde se une a receptores nucleares específicos. En el transporte de las HT a través de los diferentes compartimentos, es decir barrera hematoencefálica, los plexos coroideos y las membranas de los astrocitos, tunicitos y neuronas intervienen transportadores de membrana que actualmente están adquiriendo una gran relevancia fisiopatológica. Se han descrito varias familias de genes que codifican proteínas con función de transporte de HT a través de la membrana celular: entre ellos, en cerebro podrían jugar un papel importante miembros de la familia OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides) y MCT (Monocarboxylate Transporters). El transportador conocido como OATP posee una mayor eficiencia de transporte de T4 y de rT3 que de T3 por lo que podría estar implicado en la entrada de T4 a través de la barrera hematoencefálica a los astrocitos y a través del plexo coroideo al líquido cefalorraquídeo de donde pasaría a los tunicitos. En estas células, astrocitos y tunicitos, ocurre la desyodación de T4 en T3 que, una vez formada, debe pasar a las neuronas para su acción. En las membranas de las neuronas se expresa el transportador MCT8, con mayor afinidad para el transporte de T3 que de T4.

***Se han descrito recientemente mutaciones del transportador MCT8 en humanos que dan una gran relevancia patofisiológica a este transportador. MCT8 es una proteína de la membrana plasmática con 12 segmentos transmembrana, codificado por un gen localizado en el cromosoma Xq13.2 que tiene 5 exones. Se han estudiado hasta ahora

Los receptores de T3 son factores de transcripción, es decir regulan la tasa de transcripción de los genes regulados. Pertenecen a una clase de receptores nucleares que incluyen los receptores para hormonas esteroideas, vitamina D, ácido retinoico y ácido cisretinoico.

Se ha demostrado que no hay un único receptor nuclear para la T3 sino que hay diferentes proteínas que cumplen los criterios para ser consideradas TR. Estas proteínas están codificadas por dos genes distintos, el gen α localizado en el cromosoma 17q11, y el gen β localizado en el cromosoma 3p23. A su vez los productos de estos genes no son únicos y se han identificado varias isoformas. El gen α genera TR α_1 que se une a T3 y dos isoformas relacionadas designadas colectivamente TR α_2 que no se unen a T3. El gen β genera dos isoformas: TR β_1 y TR β_2 . La distribución y regulación fisiológica difiere para cada una de las distintas formas de receptor. La forma TR α_2 es abundante en el cerebro desde etapas tempranas del desarrollo. El gen TR β_1 se expresa en muchos tejidos, en el cerebro va aumentando progresivamente hasta llegar a valores muy altos en periodos críticos del desarrollo y se localiza sobretodo en el caudado, hipocampo y córtex, regiones que controlan actividades cognitivas como la atención y la memoria. El gen TR β_2 solo expresa en cantidades significativas en la adenohipófisis, débilmente durante el desarrollo en el hipotálamo y muy precozmente en las estructuras del oído interno que van a dar lugar a la cóclea. En el hígado predomina la forma TR β_1 mientras que en el corazón la concentración de TR α_1 es similar o mayor que la de TR β_1 .

VI.VII. EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los efectos de las HT se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos. Las HT regulan numerosos procesos metabólicos: consumo de oxígeno, termogénesis, balance mineral y síntesis y degradación de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Las HT también tienen efectos morfogénicos ya que actúan sobre el crecimiento y sobre el normal desarrollo del cerebro humano.

Las HT actúan sobre el crecimiento por acción directa sobre el cartílago de crecimiento y sobre la hipófisis. Los resultados de los estudios in vitro de Carrascosa muestran que la T3 tiene un efecto biológico en cultivos de condrocitos epifisarios fetales humanos y que tiene un punto de unión nuclear específico. Sus resultados también sugieren que las

HT regulan la mineralización del cartílago epifisario ya que estimulan la síntesis de fosfatasa alcalinas que se relacionan con la mineralización. En la hipófisis regulan la síntesis de hormona de crecimiento favoreciendo la transcripción del gen de la hormona de crecimiento por la GHRM (growth hormone releasing factor)

En el desarrollo del cerebro se puede distinguir los procesos que se muestran en la tabla

Acontecimiento	HT	tiempo
Neurulación primaria	???	3 – 4 semanas de gestación
Desarrollo prosencefálico	???	2 – 3 meses de gestación
Proliferación neuronal	+++	3 – 4 meses de gestación
Migración neuronal	+++	3 – 5 meses de gestación
Organización neuronal	+++	5 meses de gestación y varios años postnatal
Mielinización	+++	nacimiento y varios años postnatal

Estudios a partir de autopsias y de neuroimagen muestran que la mielinización del cerebro humano normalmente sigue una progresión. Empieza a la mitad de la gestación por el tronco cerebral y sistema nervioso periférico, continua en el tercer trimestre de gestación por los sistemas sensoriales y se extiende hacia regiones involucradas en las funciones cognitivas superiores en el periodo postnatal. En el cortex se inicia en las regiones posteriores sobre los ocho meses de vida y va hacia la región frontotemporal durante el segundo año de vida. En algunas regiones, como los lóbulos frontales y la formación reticular, la mielinización no se completa hasta la segunda o tercera década de la vida.

Las HT afectan todos estos procesos, particularmente a partir de los cinco meses de gestación en adelante, pero el conocimiento sobre como regulan el normal desarrollo del cerebro es fragmentario y provisional. Juegan un papel importante en la: neurogénesis, migración neuronal, formación de los axones y dendritas, mielinización, sinaptogénesis y regulación de neurotransmisores específicos.

La HT actúa formando un complejo con su receptor. Este complejo es un regulador transcripcional para la expresión de genes que codifican para proteínas que llevan a cabo estos pasos del desarrollo del sistema nervioso. Estudios in vitro han identificado los siguientes genes bajo la regulación de las HT:

RC3/neurogranin: gen que codifica para sustratos involucrados en acontecimientos postsinápticos.

Tau y MAP2: involucrados en la formación de la citoarquitectura de los axones y dendritas respectivamente.

Genes que codifican para proteínas asociadas a microtúbulos para la migración neuronal

Genes que codifican para la mielina.

Genes que codifican para NCAM, involucrada en la diferenciación neuronal.

Cuando las HT faltan se reduce la proliferación y migración neuronal, también se afectan los procesos de organización: laminación inadecuada, ramificaciones dendríticas y axonales reducidas, y conectividad sináptica desincronizada. Se afecta la conexión neuronal y se reduce la capacidad de transmisión neuronal. Esto afecta las funciones intelectuales en general y dependiendo del momento de la deficiencia, procesos mentales selectivos, siendo mayor el daño cerebral cuanto más largo es el período de hipotiroidismo.

El desarrollo fetal y postnatal de las estructuras cerebrales depende de la generación local de T3 a partir de T4 por la desyodasa II, la actividad de la cual está inversamente relacionada con la disponibilidad de T4.

VI.VIII REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La función de la glándula tiroidea está controlada principalmente por la hormona estimuladora del tiroides o tirotrona (TSH). Es una glucoproteína de peso molecular 28000 dalton segregada por una células especializadas de la adenohipófisis, las tirotrona, para cuyo desarrollo es necesario el factor de transcripción Pit1. Está compuesta de dos cadenas, α y β que han de estar unidas para que la molécula tenga actividad biológica. La cadena α es idéntica a la cadena α de las hormonas hipofisarias gonadales y de la gonadotropina coriónica humana. La cadena β es la que le confiere especificidad funcional, ya que es la que es reconocida por su receptor en la membrana del tirocito. El gen de la cadena β está localizado en el cromosoma 1p13 y está formado por tres exones, el primero de los cuales no se traduce.

La TSH ejerce numerosos efectos sobre la glándula, el resultado final de los mismos es un aumento de la secreción de las HT: aumenta la capacitación de I y la síntesis de TG, su yodación y la reacción de acoplamiento, la endocitosis de la TG yodada y su proteólisis con liberación de las HT en forma de yodoaminoácidos libres. Una estimulación crónica por TSH aumenta así mismo la actividad de transcripción y traducción, con el resultado final de hiperplasia y bocio.

La mayor parte de estos efectos son consecuencia de la interacción entre la TSH y su receptor (TSH-R) que se localiza en la membrana basal del tirocito. El TSH-R tiene 7 dominios transmembrana, una larga porción aminoterminal que es extracelular y otra más corta citoplasmática. El gen del TSH-R se localiza en el cromosoma 14q31, tiene 9 exones que codifican para la porción extracelular y 1 exon que codifica para los dominios transmembrana y citoplasmático.

La activación funcional de este receptor a través de la unión de la TSH induce la disociación de un trímero de proteínas, las proteínas Gsa, Gsb y Gsg (proteína Gs), localizadas al lado de los receptores en el lado citoplasmático de la membrana celular. La separación de la subunidad a del subcomplejo bg permite que la primera pueda estimular la adenilciclasa, también en la membrana, lo que conducirá a un aumento intracelular de AMPc.

La producción de TSH por las células tirotropas de la adenohipófisis está sometida a dos controles principales, uno de ellos es supresor y el otro estimulador.

Control supresor: es realizado fundamentalmente por las HT, cuyo aumento frena la secreción de TSH. El efecto supresor lo ejerce la T3 fundamentalmente a través del receptor nuclear de las células tirotropas hipofisarias y es tanto mayor cuanto mayor sea la cantidad de T3 ligada al receptor. Esta T3 intracelular procede mayoritariamente de la monodesyodación local de la T4, la cual procede de la T4 circulante por lo que la producción de TSH tiene más relación con la T4 que con la T3 Circulante. Este servomecanismo tiene una gran sensibilidad y sirve para poner en marcha una respuesta compensadora del tiroides: en cuanto empieza a disminuir la T4 disponible y antes incluso de que esta disminución afecte a otros tejidos, disminuye la cantidad de T3 (procedente de T4) ligada al receptor nuclear de la tirotrona y la hipófisis reacciona aumentando la secreción de TSH. Si el servomecanismo negativo dependiese

exclusivamente de la T3 hipofisiaria procedente directamente del plasma, el sistema sería menos eficaz para corregir desviaciones. La gran sensibilidad del servomecanismo negativo entre hipófisis y tiroides es de gran utilidad clínica pues en situaciones de insuficiencia de T4 se detecta un aumento considerable de los valores séricos de TSH incluso cuando la T3 está dentro de los límites normales y aún no se encuentran signos de hipotiroidismo.

Además de la TSH otros factores hipotalámicos (dopamina, somatostatina) pueden ejercer efectos negativos sobre el sistema pero sus efectos son de menor cuantía frente al estimulador de la TRH. La noradrenalina y la serotonina también pueden inhibir la secreción de TSH.

Control estimulador: lo ejerce principalmente la TRH. Se encuentra en muchas estructuras cerebrales y en otros órganos (páncreas por ejemplo), pero su concentración máxima se alcanza en el hipotálamo. De aquí va por el sistema porta hipofisiario a las células tirotropas de la hipófisis, en cuya superficie hay receptores de membrana para TRH.

El receptor de TRH, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14 es una proteína G unida a un receptor transmembrana y está localizado en las células tirotropas de la hipófisis anterior. El segundo mensajero parece ser la cascada Ca^{++} /fosfatidilinositol. Se estimula tanto la secreción de TSH como su síntesis. La TRH regula también las características específicas de la conformación molecular de la TSH necesarias para su acción. En caso de deficiencia de TRH hay un exceso de cadenas libres β debido a una anomalía en la glucosilación de esta subunidad β que hace difícil su asociación con las cadenas α .

Este efecto estimulador de la TRH es contrarrestado por las HT que regulan el número de receptores de TRH, aumentándolos en caso de hipotiroidismo y disminuyéndolos cuando los niveles de HT se hacen excesivos. Se considera que la función de la TRH es la de fijar el punto de ajuste del servomecanismo negativo hipófisis-tiroides actuando como una especie de termostato

Hay también mecanismos de autorregulación tiroidea cuyo objetivo es el permitir la regulación de la secreción de HT ante un aumento brusco de las disponibilidades de I. Fue Plumer (1923) el primero en observar que la administración de una cantidad elevada de I bloqueaba la función tiroidea. En 1948 Wolff y Chaikoff (74) demostraron

que la organificación del I⁻ y por lo tanto la síntesis de HT, se inhibía cuando una sobrecarga aguda de I los niveles plasmáticos de T₄ alcanzaban cierto nivel crítico. Desde entonces se conoce como “efecto agudo de Wolff-Chaikoff”. Posteriormente observaron que este efecto es transitorio y dura como máximo 50 horas, luego se reanuda la síntesis de HT. Es el llamado “escape” al efecto Wolff-Chaikoff. Los trabajos de Eng y Cols han demostrado que la sobrecarga de I provoca una marcada disminución de la síntesis del mRNA NIS y de la proteína NIS, así como un acortamiento de su vida media con lo que se bloquea el paso de I a través de la membrana basocelular evitando una excesiva formación de HT y que posteriormente el “escape” se produciría cuando el I intratiroideo alcanza un umbral mínimo. En este punto se produciría una “down regulation” (menos sensibilidad del NIS a altas concentraciones de I) lo que permitiría nuevamente su activación como receptor a nivel de la membrana y nueva formación de HT. Por tanto la glándula se autorregula evitando el hipertiroidismo inicial por un exceso de I y el hipotiroidismo subsiguiente que podría resultar de un bloqueo prolongado excesivamente (3).

VII. FISIOPATOGENIA

En el feto humano la glándula tiroidea adquiere su característica apariencia morfológica y la capacidad de concentrar yodo y de sintetizar hormonas tiroideas a partir de las 10 a 12 semanas de gestación. La producción de hormona liberadora de tirotropina (TRH) hipotalámica y TSH hipofisiaria ocurren al mismo tiempo, pero la integración y función del eje y la retroalimentación negativa no maduran hasta la segunda mitad de la gestación. Antes de ella, el feto parece ser dependiente para un desarrollo normal de la transferencia de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta. Además la conversión periférica de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T₃) es baja lo que determina niveles bajos de T₃ hasta las 36 semanas de gestación. En el feto atiroideo, aún cuando los niveles de TSH están muy elevados, el crecimiento somático y el desarrollo transcurren normalmente.

La maduración ósea puede estar retardada y es más evidente en la epífisis distal de fémur y proximal de la tibia durante los últimos dos meses de la gestación. Además el crecimiento cerebral evaluado por el perímetro cefálico, es también normal y cualquier efecto de la deficiencia de hormonas tiroideas fetales sobre la maduración cerebral parece ser reversible si la sustitución tiroidea postnatal se establece tempranamente. El coeficiente intelectual (IQ) promedio reportado en diversas series de niños controles.

Estudios recientes demuestran que aproximadamente un tercio de la T_4 materna cruza la barrera placentaria hacia el feto, y que el hipotiroidismo congénito tiene mínimos efectos en el desarrollo fetal cuando la función tiroidea materna es normal. De estos datos se derivan además implicaciones prácticas, ya que una mujer hipotiroidea que se embaraza tiene que aumentar sus dosis de sustitución tiroidea entre 30 y 50% para asegurar un desarrollo fetal normal.

El crecimiento y desarrollo del feto humano es relativamente independiente del estado tiroideo. Los determinantes más importantes en esta etapa son los factores parácrinos de crecimiento, incluyendo las somatomedinas, los cuales no son tiroideo-responsivos durante la vida intrauterina. La participación de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento fetal se hace progresivamente más importante en el período perinatal, en que se ha demostrado un sinergismo entre síntesis de hormona de crecimiento y desarrollo de la T_4 no es claro aún. La evidencia sugiere que otros péptidos de crecimiento median los efectos de las hormonas tiroideas como ha sido demostrado para el péptido de crecimiento neural y el factor de crecimiento epidérmico. También se encontró que la síntesis de eritropoyetina es tiroideo-responsiva.

En el momento del nacimiento con el corte del cordón umbilical y la exposición al frío del entorno extrauterino el neonato presenta una súbita elevación transitoria de la TSH hipofisaria que alcanzan su máximo a los 30 minutos, seguido de un descenso rápido durante el primer día y normalización en los dos días sucesivos; debido a este fenómeno la determinación de TSH por gota gruesa en el escrutinio neonatal debe realizarse siempre después de las 48 horas de nacido. Los niveles de T_4 alcanzan su pico máximo a las 24 horas de vida y disminuyen lentamente hasta normalizarse al cabo de tres semanas. También ocurre una elevación temprana de T_3 que incrementa sus niveles séricos tres a seis veces en las primeras cuatro horas de vida extrauterina. Esta elevación postnatal temprana no parece obedecer directamente al aumento de TSH sino a un abrupto incremento en la capacidad periférica de conversión de T_4 a T_3 que se ha sugerido es desencadenada por el corte del cordón umbilical. Los niveles de T_3 tiene un segundo pico menos pronunciado entre las 24 y las 36 horas de edad que coincide con el pico de T_4 y después comienza a descender lentamente hasta alcanzar los niveles normales al cabo de una semana.

La deficiencia de hormonas tiroideas en los primeros dos años de vida da lugar a cambios anatomofuncionales permanentes como son: Reducción del tamaño absoluto del cerebro y cerebelo, disminución de la capacidad de migración y proliferación de las

células gliales, alteración de los circuitos neuronales y de las sinapsis, retraso en la mielinización, deficiencia en la conducción axonal, disminución de las arborizaciones dendríticas, atrofia de las circunvoluciones y retraso psiconeurológico de diferente magnitud (11).

VIII EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO:

CLASIFICACIÓN:

En función de la etiopatogenia el HC puede clasificarse en tres grandes grupos

A. HC hipotálamo-hipofisario

Secundario o hipofisario

Terciario o hipotálamico

B. HC primario o tiroideo

B1. Permanente

- Disgenesias tiroideas

Agenesia o atireosis

Ectopia

Hipoplasia

- Dishormonogénesis

Insensibilidad a la TSH

Defectos de captación-transporte de yodo

Defectos de organificación del yodo

Defectos de síntesis de TG

Defectos de desyodación

Defectos en el transporte de sulfatos (pendrina)

B2. Transitorio:

- Yatrógeno

- Déficit de yodo

- Inmunológico

- Idiopático

C. HC periférico: síndrome de resistencia generalizada a las HT

A.. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO HIPOTÁLAMOHIPOFISARIO

El hipotiroidismo central o hipotálamo-hipofisario se caracteriza por una insuficiencia de síntesis y secreción de HT debido a una estimulación inadecuada del tiroides por la TSH. El tiroides es estructural y funcionalmente normal. Puede deberse a una carencia de

TRH, a una TRH de estructura anormal o a una anomalía de los receptores de TRH (hipotiroidismo terciario o hipotalámico) o por una deficiencia cuantitativa o cualitativa de TSH (hipotiroidismo secundario o hipofisario). Su frecuencia estimada es de 1 por cada 100000 recién nacidos.

Estos casos no son detectados por los programas de detección precoz que se basan en la determinación de TSH. Suelen cursar con un hipotiroidismo de carácter moderado, sin consecuencias nefastas sobre el pronóstico mental. De todas formas es importante reconocerlos y tratarlos cuanto antes para preservar los potenciales de crecimiento y de desarrollo.

El test de TRH debería permitir distinguir los casos de origen hipofisario e hipotalámico. La ausencia de elevación de la TSH bajo estimulación por TRH indica un fallo hipofisario, una respuesta normal indica un fallo hipotalámico. Pero los resultados muchas veces no son discriminativos y pueden prestar a confusión: algunos hipotiroidismos secundarios pueden conservar algunas células tirotropas estimulables dando una respuesta positiva a la TRH y en casos de hipotiroidismos terciarios prolongados puede haber ausencia de respuesta a una estimulación corta. Con frecuencia es imposible distinguir claramente un origen hipofisario o hipotalámico.

Hipotiroidismo secundario o hipofisario: se han descrito varias mutaciones en el gen β TSH en casos aislados y familiares.

Otras veces forma parte de un panhipopituitarismo donde la falta de TSH no está en el primer plano del cuadro clínico. Defectos genéticos en el desarrollo y función de la hipófisis pueden dar lugar a varias formas de deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias. En estos casos hay una disminución en la producción y secreción de una o varias hormonas hipofisarias anteriores que pueden incluir la TSH.

Se han documentado mutaciones en cuatro factores de transcripción involucrados en el desarrollo de la hipófisis y expresión hormonal:

- POU1F1 o PIT1: activa los genes de la hormona de crecimiento, la prolactina y la TSH. Se han descrito mutaciones esporádicas o familiares que causan deficiencias combinadas de éstas hormonas.

Las mutaciones heterocigotas dan lugar a varias formas de deficiencias hipofisarias con fenotipos variables incluso entre los familiares con la misma mutación.

- PROP1 (Prophet of PIT1): necesario para la expresión de POU1F1 e involucrado en la ontogénesis, diferenciación y función de las células productoras de hormona de crecimiento, prolactina, TSH y posiblemente gonadotropinas. Se han identificado mutaciones en su gen como causa de deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con gran variabilidad en la expresión fenotípica incluso con una misma mutación.

- LHX3: mutaciones en su gen causan deficiencias de todas las hormonas de la hipófisis anterior a excepción de la adrenocorticotropa. Estos pacientes tienen una columna cervical rígida con limitación de la rotación de la cabeza.

- HESX1: también llamado RPX (Rathke Pouch Homebox). Mutaciones homocigotas en este gen causan la displasia septo-ótica familiar: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias asociado a hipoplasia del nervio óptico y agenesia de estructuras medias del cerebro.

A.II Hipotiroidismo terciario o hipotalámico: se han descrito casos de deficiencia aislada de TRH o más frecuentemente en un cuadro de panhipopituitarismo malformativo o no. También se ha descrito algún caso de resistencia a TRH por un defecto heterocigoto en el receptor de TRH

B HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO O TIROIDEO

B.I Hipotiroidismo Congénito permanente

La causa radica en la propia glándula tiroidea, es definitivo y se divide en dos grandes grupos: dishormonogénesis y disgenesias tiroideas.

B.I.1 Disgenesias tiroideas: se deben a alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroides.

Son la causa más frecuente de hipotiroidismo primario congénito permanente (85-87%). Es más frecuente en niñas (relación 3:1), en caucásicos e hispanos y menos en la raza negra.

Los estudios de imagen (gammagrafía y ecografía) permiten clasificarlas en:

1. Agenesia o atireosis: no se detecta glándula tiroides. En España representan un 39% de las disgenesias.
2. Ectopia: la glándula, generalmente hipoplásica, está situada fuera de su lugar habitual, habitualmente sublingual. En España las ectopias representan el 45% de las disgenesias.
3. Hipoplasia: tiroides de tamaño pequeño y normolocalizado.
4. Hemiagenesia: hay una mayor incidencia de agenesia del lóbulo izquierdo, no está claro si se debe a un defecto en la lobulación o en el descenso del tiroides.

En la etiopatogenia de las disgenesias tiroideas se han implicado factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

Factores genéticos: aunque la mayoría de disgenesias tiroideas son esporádicas hay varios datos que apoyan la hipótesis de un componente genético. Entre ellos, el hecho de que sea más frecuente en niñas y de que se asocie con una prevalencia mayor de otras anomalías congénitas.

Mientras que en la población general la prevalencia de malformaciones mayores es del 2-3%, en los casos de HC ésta aumenta hasta el 8-13%. Las malformaciones cardíacas son las más frecuentes. Se ha descrito una mayor incidencia de disgenesias tiroideas e HC en los familiares de primer grado de los casos de HC que en grupos control y una mayor prevalencia de consanguinidad entre los niños con HC. Estos resultados apoyan la hipótesis de un componente genético con fenotipos heterogéneos. Se ha empezado a estudiar los mecanismos moleculares de la disgenesia tiroidea y se han descrito mutaciones en:

1. TSH-R: en casos de hipoplasia se han descrito mutaciones del TSH-R.

2. Gen sonic hedgehog: se describen deleciones en este gen que causan hemiagenesia (se forma una masa única predominante en el lado izquierdo de la línea media) y desarrollo ectópico del tiroides en ratas.

3. TTF1: los ratones con disrupción de los 2 alelos de TTF1 mueren al nacer por fallo respiratorio con pulmones muy hipoplásicos, el tiroides y la hipófisis ausentes y el hipotálamo malformado. Estos datos sugieren que seguramente las mutaciones homocigotas para TTF1 son letales. Los estudios iniciales de Lapi y Perna no encontraron mutaciones en el gen que codifica TTF1 en series de pacientes con HC. Posteriormente Devrient describió el primer caso de un RN con distrés grave, tiroides normosituado y elevación de la TSH y que era heterocigoto para una microdeleción en el cromosoma 14q11.2-13.3 que incluía el locus del TTF1. Posteriormente se han descrito otros casos con microdeleciones en todo el gen: Iwatani 14q12-13.3, Krude 14q11.2-13.3. En otros casos existen mutaciones en el exon 2 sin sentido (“nonsense”): Pholenz 255insG, Krude 2595insGG, C2519A o con sentido cambiado (“missense”) G2626T.

Recientemente se han descrito algunos casos de hipertirotropinemia, distrés respiratorio neonatal y ataxia o coreoatetosis asociados a mutaciones o deleciones del gen TTF1. En estos casos la TSH solo esta levemente elevada y el tiroides es de tamaño y situación normales. Vicens-Calvet y cols. describen el caso de 2 hermanas con una deleción puntual, 2738delC, en el exon 3 con un cuadro clínico de HC discreto con tiroides normotópico hipofuncionante, con aparición de movimientos coreoatetósicos hacia los 18 meses de edad y sin patología pulmonar. Su madre, que presentaba la misma deleción, solo había padecido hipotiroidismo durante el embarazo. En la corea hereditaria benigna, que tiene comienzo en la infancia pero no es progresiva, se han encontrado mutaciones del mismo gen. La corea empieza hacia los 5 años y alcanza su máxima gravedad entre los 10 y 20 años, posteriormente mejora y desaparece prácticamente en la edad adulta.

4. TTF2: se ha descrito el caso de 2 hermanos con una mutación homocigota en el gen que codifica para TTF2. Ambos presentaban agenesia de tiroides, fisura palatina, atresia de coanas, epiglotis bífida y pelo rizado. Esta forma sindrómica se conoce también con el nombre de síndrome de Bamforth-Lazarus.

5. PAX8: se han descrito varios casos de mutaciones en PAX8 con variabilidad en el fenotipo morfológico (tiroides normotópico, ectópico o hipoplásico) y bioquímico

(hipotiroidismo compensado o no). Todas las proteínas mutantes descritas tienen disminuida su unión con el ADN con la consiguiente pérdida de función de la activación transcripcional. El HC causado por mutaciones en PAX8 puede darse en casos sindrómicos con hemigenesia renal.

Factores ambientales: entre los factores ambientales se han involucrado:

- Factores infecciosos: una infección aguda o crónica sería causante de la aplasia secundaria del tiroides.
- Deficiencia de I: sigue siendo en el mundo un problema importante de salud pública. Cuando la carencia de I es grave se produce bocio endémico y cretinismo, disminución de la fertilidad y aumento de la mortalidad perinatal e infantil. Estas complicaciones se agrupan bajo el término “trastornos por deficiencia en yodo” (TDY) o “iodine-deficiency disorders” (IDD). Se considera que el bocio es endémico cuando está presente en el 10% de la población. Con la denominación de cretinismo endémico se designan diversos síndromes congénitos que tienen lugar en las áreas geográficas con endemia bociosa y que suelen tener como común denominador la presencia de un retraso mental. En los extremos del amplio espectro de formas clínicas que constituyen el cretinismo endémico quedan perfectamente delimitados dos tipos distintos:

. cretinismo mixedematoso: se da especialmente en África Central, el cuadro clínico está caracterizado por un grave hipotiroidismo que cursa con retraso mental, retraso de crecimiento y retraso de la maduración ósea. El tiroides es impalpable y en la gammagrafía se observa un tejido tiroideo residual en posición normal (atrofia tiroidea). La causa de este síndrome es la falta de hormona tiroidea durante el tercer trimestre, por deficiencia del tiroides fetal debido a falta de I combinado con otros factores, como presencia de bociógenos en la dieta o deficiencia de selenio.

. Cretinismo neurológico: es más frecuente, predomina en Nueva Guinea y los Andes. El cuadro clínico está constituido por un importante retraso intelectual y diversas anomalías neurológicas irreversibles que incluyen: espasticidad, estrabismo e incoordinación neuromotora. La sordera es habitual y el retraso de crecimiento es leve. La mayoría presentan bocio y son clínicamente eutiroideos. Las lesiones neurológicas del cretinismo neurológico apuntan a una afección de la maduración de la corteza

cerebral y de los ganglios basales en el segundo trimestre de gestación. La hormona tiroidea presente en el feto en esta etapa del desarrollo es fundamentalmente de origen materno, de forma que en la patogenia de este síndrome juega un papel esencial la insuficiencia de HT, especialmente T4 de la madre, que en estas zonas es causada fundamentalmente por deficiencia profunda de I.

Cuando la carencia de I es moderado o leve, el tiroides es capaz de mantener una situación de eutiroidismo por un mecanismo autorregulador intratiroidal que no requiere un aumento de TSH circulante: aumento del flujo sanguíneo tiroideo y del volumen tiroideo, aumento del aclaramiento de I tiroideo y síntesis y secreción preferente de T3 sobre T4. La T4 circulante disminuye y la TG sérica aumenta, pero la TSH permanece normal probablemente debido a que la T3 circulante es normal. Por esto el bocio y los niveles de TG aumentados son parámetros más válidos para valorar la deficiencia de I en el niño mayor y en el adulto que el aumento de la TSH. Otros criterios que definen el grado de deficiencia de I como un problema de salud pública son la yoduria y la TSH neonatal. Se considera que en situaciones de adecuada ingesta de I menos del 3% de los RN deberían tener una TSH al nacer superior a 5 mUI/ml de sangre total. Debe tenerse en cuenta pero, que la validez del nivel de TSH neonatal como indicador de la prevalencia de deficiencia de I en la población general está influenciada por los días de vida en el momento de la toma de la muestra y que se han encontrado niveles más altos de TSH en los RN nacidos por cesárea que en los nacidos por vía vaginal.

El bocio endémico y el cretinismo han existido desde hace siglos como puede verse en las esculturas con bocio de la cultura Tumaco de los Andes de 400 AC a 500 DC. En España, el bocio endémico, que antiguamente era frecuente en ciertas partes como la comarca de las Hurdes en Cáceres o el Pirineo, hoy prácticamente ha desaparecido pero los trastornos por deficiencia en I todavía son un problema importante en diversas áreas geográficas como África Central, América del Sur, Nueva Guinea y el Himalaya.

La OMS, en su informe de 1990, consideró que en el mundo había un total de 1000 millones de personas a riesgo de presentar TDI y en este mismo año, en la Conferencia cumbre sobre la infancia en Nueva York, se propugnó obtener al llegar el año 2000 la eliminación de los estados de deficiencia en I a través de los programas de yodización de la sal. El efecto de estos programas fue espectacular en su inicio. El porcentaje de población mundial a riesgo para TDY disminuyó desde el 28,9% en 1994 al 13,7% en 1997. En 1999 pero, el riesgo de TDY sigue afectando a 740 millones de personas de la

población mundial según el informe de la OMS de este año, siendo la causa más frecuente en el mundo de deficiencia mental y la más fácil de prevenir.

La introducción de los programas de detección precoz ha demostrado que en Europa todavía existen amplias regiones en las que hay una situación de deficiencia límite de I. A finales de los años 90, 32 países europeos todavía estaban afectados de deficiencia de I medio y grave. Los más afectados eran los de este de Europa incluyendo Asia. Áreas del mundo donde predomina la carencia de I. Dunn y van des Haar, 1990.

Central. En los de la Europa Occidental, a excepción de los Países Bajos, ninguno había alcanzado el estado de yodosuficiencia. En Catalunya entre los años 1983-1985 se realizó un estudio sobre la deficiencia de I que demostró la existencia de numerosas comarcas afectadas. El Departament de Salut Pública puso en marcha en el año 1985 un programa para mejorar la situación promoviendo el consumo de sal yodada y pescado marino. En estudios posteriores en algunas de las comarcas afectadas se ha comprobado el aumento de la yoduria y disminución de la prevalencia de bocio.

La OMS, la UNICEF y el ICCIDD (Comité para el control de las disfunciones por deficiencia de I) recomiendan el uso universal de la sal yodada para garantizar la erradicación de la deficiencia de I y sus consecuencias.

Factores inmunológicos: en la etiopatogenia de las disgenesias tiroideas se han implicado factores inmunológicos por transmisión pasiva transplacentaria de anticuerpos al feto. Aunque los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales, [al igual que los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TBII o Trab)], pueden producir a veces hipotiroidismos transitorios, los anticuerpos bloqueadores del crecimiento del tiroides (TGII) pueden dar lugar a hipotiroidismo permanente sin conocerse por qué mecanismo.

B.I.2 Dishormonogénesis: constituyen entre el 10 y el 20% de los casos de HC.

Resultan del bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las HT. Las dishormonogénesis se clasifican en:

1. Insensibilidad a la TSH:

I. Defectos del receptor de TSH: Se han descrito cinco entidades clínicas relacionadas con la existencia de diferentes tipos de mutaciones en el receptor de TSH. Un grupo de

mutaciones lleva al incremento de la función normal del receptor, esto ocurre en: adenomas tóxicos tiroideos, hiperplasia tóxica familiar no autoinmune e hipertiroidismo neonatal. Otras mutaciones ocasionan la inactivación o una disminución de la función de este receptor. Se han descrito mutaciones que confirman la implicación etiológica del TSH-R en la resistencia a la TSH se trata de mutaciones que se localizan sobretodo en el dominio transmembrana o cerca de él. Se han descrito otras mutaciones que conducen a una gran hipoplasia de la glándula tiroidea.

II. Defectos de la proteína G_{α} : por mutaciones inactivadoras del gen de la proteína G_{α} , proteína que se acopla al receptor de TSH. Hay una hiporespuesta a la TSH de expresividad clínica muy variable y que conduce a un hipotiroidismo leve. Es característico que el hipotiroidismo no esté completamente compensado, esto se debe a que la señal de transducción mediada por la proteína Gs está reducida también en las células tirotropas de la hipófisis, donde la TRH también actúa a través de un receptor acoplado a proteínas Gs para estimular la secreción de TSH. La mayoría de niños afectados no son identificados por los programas de cribado porque sus concentraciones de TSH no suelen sobrepasar los límites de normalidad utilizados en estos programas. El hipotiroidismo puede ser la primera manifestación de un cuadro clínico que se va completando con el tiempo dando lugar a la osteopatía hereditaria de Albright.

2. Defectos de captación-transporte de I: Se han descrito varias mutaciones del gen NIS. En algunos casos la mutación causa la pérdida de la función del NIS para transportar I y en otros casos origina proteínas defectuosas que no pueden alcanzar la membrana plasmática. Las principales mutaciones halladas han sido: V59E, G93R, Q267E, C272X, T354P, G395R, F5515X, Y531X y G543E. Cursa con bocio e hipotiroidismo, compensado o no y sin captación de radioyodo en la gammagrafía. Tampoco hay concentración de I en glándulas salivales ni estómago. El tiroides puede ser inicialmente de tamaño normal para aumentar posteriormente con la edad. Las formas clínicas de estas mutaciones son muy heterogéneas variando en función de la ingestión de I.

3. Defectos de organificación del I: en los defectos de organificación del I, al no ser oxidado y unido a la TG, su concentración en el interior de la célula tiroidea es alta. En esta situación, el uso de inhibidores competitivos del transporte de I, como el perclorato o el tiocianato, permite identificar la salida de I a la circulación sanguínea. Ésta es la base diagnóstica de este grupo de alteraciones.

I. TPO: Los defectos de la TPO son la causa más frecuente de defectos de síntesis de HT. La forma clínica más frecuente es el defecto total de organificación del I- cuyas características son: disminución de T3 y T4 y elevación de TSH y TG, glándula normotópica con hipercaptación y test de descarga con perclorato positivo. La presencia de bocio, que dependerá de la intensidad del bloqueo, aparece en los casos diagnosticados tardíamente, sin haberse descrito en ningún RN. Se han encontrado varias mutaciones en el gen que codifica la TPO en pacientes con HC. La mayoría de las mutaciones se hallan en los exones 8, 9 y 10.

II. Sistema generador de (H₂O₂): Figueiredo describió el caso de dos hermanos con HC con bocio y test de descarga de perclorato positivo en los que estudios de la actividad enzimática de los tejidos tiroideos indicaron que la causa del defecto de organificación era una disminución de la actividad de la oxidasa del tiroides. Moreno ha encontrado mutaciones en el gen THOX2 en pacientes con HC con defecto de organificación del I, en homocigosis en casos de hipotiroidismo permanente y en heterocigosis en casos transitorios.

4. Defectos de síntesis de TG: los defectos de síntesis de TG pueden dar desde un hipotiroidismo leve a muy intenso junto a un bocio congénito grande. Los niveles de TG son bajos en los casos de que se trate de una insuficiencia cuantitativa pero en los pacientes con defectos cualitativos pueden ser normales o incluso elevados. Suele haber yodoproteínas anormales en el suero, especialmente albúmina, y se excretan yodopéptidos de bajo peso molecular por orina. La captación de radioyodo está aumentada y el test de descarga con perclorato es negativo. Se han descrito varias mutaciones en el gen de la TG. La transmisión suele ser autosómica recesiva pero se ha descrito algún caso de herencia autosómica dominante. El análisis molecular de varias mutaciones del gen de la TG encontradas en pacientes con HC ponen de manifiesto que algunas de estas alteraciones dan lugar a una disrupción de la estructura tridimensional de la TG que imposibilita que pueda alcanzar el folículo y queda atrapada en el retículo endoplásmico. Estos defectos de síntesis de TG podrían incluirse dentro de las denominadas enfermedades de depósito del retículo endoplásmico. En algún caso la deficiencia de TG se ha atribuido a una baja expresión del factor de transcripción TTF1 ya que este factor de transcripción activa el gen de la TG.

5. Defectos de desyodación: Los defectos de desyodación conducen a una pérdida excesiva de I por vía renal en forma de MIT y DIT y a un hipotiroidismo que puede

remedar el de la deficiencia de I: bocio con captación tiroidea elevada y aumento de DIT en orina. La expresión clínica dependerá mucho del contenido de I de la dieta, incluso la administración de I en cantidades suficientes para compensar las pérdidas puede restablecer un estado eutiorideo. Se ha descrito un caso de hipotiroidismo grave debido a un aumento de la actividad de la yodotironina desyodasa tipo III procedente de hemangiomas hepáticos masivos.

6. Defectos en el transporte de sulfatos: Mutaciones en el gen de la pendrina causan el síndrome de Pendred que cursa con sordera neurosensorial e hipotiroidismo. La sordera se debe a un defecto morfológico coclear conocido como malformación de Mondini que consiste en una hipoplasia de la región apical de la cóclea. En los estudios de imagen se ven los acueductos vestibulares grandes. El hipotiroidismo es leve y suele manifestarse en la adolescencia. El bocio se halla en el 50% de los casos descritos, sobretodo cuando el diagnóstico se realiza tardíamente en la infancia o adolescencia. Los valores de TG están elevados y el test de perclorato es positivo. Se han descrito varias familias afectas de síndrome de Pendred con mutaciones en el gen de la pendrina. El fenotipo puede ser variable dentro de una misma familia.

B.II.2 Hipotiroidismo Congénito transitorio

Se trata de una hipofunción tiroidea que se normaliza en un periodo de tiempo variable según la etiología e intensidad del trastorno. El hipotiroidismo transitorio es mucho más frecuente en Europa (1/200- 1/8000 RN) que en América del Norte (1/50000 RN). En España representa el 11,1% de los casos detectados por el programa de cribado neonatal.

Las causas del HC transitorio son:

Iatrógenas

a) Exceso de I: por utilización de productos yodados en:

- la gestación: (yoduro potásico para el tratamiento del asma bronquial o la enfermedad de Graves, amiodarona). Es poco frecuente, puede ocasionar un bocio voluminoso que puede llegar a ser causa de hidramnios.
- el parto: polivinil-pirrolidona yodada (polividona yodada) como desinfectante de la zona perineal o abdominal. La piel del adulto es muy permeable al I de la polividona yodada por lo que la utilización de antisépticos yodados para la preparación perineal de la madre y las curas de la episiotomía produce una importante sobrecarga yodada a la

madre. La excreción elevada de I por la leche materna como expresión de su yodemia también elevada, es responsable de la sobrecarga yodada de los RN que lactan.

- el recién nacido: polividona yodada y contrastes radiológicos que contengan I. Se ha visto que la aplicación de polividona yodada en el muñón umbilical de los RN se acompaña de un aumento significativo de hipertirotrópinemia transitoria y de hipotiroidismo transitorio. La polividona yodada también se utiliza en pincelaciones para la colocación de catéteres y en los lavados mediastínicos después de la cirugía cardiaca. También se utilizan compuestos yodados como contraste en el cateterismo de las cardiopatías congénitas. Se ha comprobado que al dejar de utilizar los antisépticos yodados en el RN y durante el embarazo, parto y lactancia se reduce a la mitad la cifra de hipertirotrópinemia.

Siempre debe tenerse en cuenta la gran diferencia existente entre las cantidades mínimas necesarias de I (200-300 mcg en la embarazada) y las cantidades potencialmente nocivas (1ml de Betadine® equivale a unos 100000 mcg).

El efecto nocivo se produce por fallo al escape del efecto Wolf Chaikoff. El tiroides del RN, especialmente del prematuro, es más sensible al exceso de I que el de los adultos.

El riesgo de un bloqueo de la glándula del neonato depende en gran medida de la ingestión de I materna. Cuando ésta ha sido insuficiente, el aclaramiento de I por la glándula tiroides del niño así como su tamaño aumentan de forma considerable. Al volver a llegar I en cantidades adecuadas o altas no disminuye rápidamente la excesiva vascularización de la glándula ni la captación aumentada de I. Hay un desfase temporal importante por lo que al llegarle una cantidad excesiva de I, la glándula acumula una proporción mayor que en el caso de un RN sin carencia anterior de I. Esto contribuye a que se observe un bloqueo de la glándula con dosis de I que no resultan excesivas cuando la población tiene una ingestión adecuada del mismo. Los efectos bloqueadores del I se ven potenciados cuando se superpone a una cierta deficiencia de I, la inmadurez de la glándula del prematuro. Por todo esto en muchos países europeos el hipotiroidismo neonatal por exceso de I es mucho más frecuente que en Japón y en Estados Unidos donde la ingestión de I de la población es más alta.

Por otro lado en Japón sugieren que el HC relacionado con una ingestión de I excesiva durante el embarazo, en algunos casos puede no ser tan transitorio.

b) Fármacos antitiroideos: los fármacos antitiroideos propiltiouracilo, metimazol y carbimazol atraviesan la placenta y pueden bloquear la función del tiroides fetal.

Por carencia de yodo

Las consecuencias de la deficiencia de I dependen del grado de la misma y de la fase del desarrollo humano en el que se produce. Pueden ir desde el cretinismo endémico, comentado anteriormente, al hipotiroidismo primario congénito transitorio. Los llamados falsos positivos en el cribado neonatal (elevación transitoria de TSH) están inversamente relacionados con la ingestión de I y representan una alteración muy transitoria de la función tiroidea. En esta situación la función tiroidea de los adultos no se modifica, lo que confirma que los recién nacidos son más sensibles que los adultos a los efectos de la carencia de I.

Prematuridad

El trastorno de la función tiroidea más frecuente en el RN pretérmino es la hipotiroxinemia transitoria, asociada a niveles de TSH anormalmente bajos y de etiología multifactorial (inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, patologías asociadas, tratamiento con dopamina y corticoides, cese de la transferencia materna de HT, carencia o exceso de I).

Los RN pretérmino sanos de 30-36 semanas de gestación presentan una función tiroidea similar a la de los RN a término sanos, pero cuando presentan patología pueden desarrollar hipotiroxinemia. En los RN pretérmino de menos de 30 semanas de gestación la incidencia de hipotiroxinemia es mayor.

Por otra parte la sobrecarga yodada es más frecuente en el RN pretérmino que en el a término.

Diferentes estudios muestran que el aporte de I que reciben los pretérmino es inferior a los 30 mcgr/Kg/d recomendados, especialmente los que reciben nutrición parenteral o lactancia artificial. Se han comunicado distintos resultados respecto si el aumento de la suplementación de I mejora la función tiroidea.

Mutaciones

Se han descrito mutaciones en el NIS y en THOX2 como causa de HC transitorio.

- NIS: la proteína NIS está implicada en el HC transitorio que se produce por fallo del “escape” del efecto Wolff-Chaikoff.
- THOX2: se han encontrado mutaciones en el gen de THOX2 en heterocigosis en casos con HC transitorio.

Causas inmunológicas

Por paso transplacentario de anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, TBII o TRAB. Todos los hipotiroidismos descritos de esta etiología han sido transitorios y se han producido en hijos de madres afectas de enfermedad tiroidea autoinmune, aunque a veces ésta pueda pasar desapercibida durante el embarazo. El grado de elevación del título de anticuerpos bloqueadores se relaciona con la gravedad bioquímica del hipotiroidismo. El paso transplacentario de estos anticuerpos se produce a partir de la semana 16 de gestación, por lo tanto el desarrollo del tiroides fetal será correcto y la ecografía detectará un tiroides de tamaño y situación normales.

Mientras el título de anticuerpos sea alto, la gammagrafía no visualizará la glándula tiroides.

C. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERIFÉRICO

El hipotiroidismo periférico está producido por resistencia a las HT de los tejidos diana por defectos del receptor. En los casos descritos se debe a alteraciones del TR β , se trata de mutaciones autosómicas dominantes en el TR β que ejercen un efecto dominante negativo. También se ha descrito una familia con pérdida de los 2 alelos de TR β .

Las manifestaciones clínicas, a veces contradictorias, dependerán de la proporción relativa de receptores α y β en cada tejido. En la hipófisis, al predominar las formas α existirá un incremento de TSH con aumento de T4 y T3 circulantes. En el hígado habrá tendencia a las manifestaciones típicas del hipotiroidismo y en el corazón, al existir una concentración relativa alta de TR α , el aumento de HT circulantes producirá la taquicardia típica del hipertiroidismo. Desde el punto de vista analítico cursa con TSH elevada o inapropiadamente normal y HT libres elevadas. La intensidad de los síntomas es muy variable, desde anomalías bioquímicas aisladas hasta bocio, signos de

hipotiroidismo e hipertiroidismo, talla corta, retraso de la maduración ósea y trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Últimamente se han descrito casos familiares sin relación al locus TR β .

IX. DIAGNÓSTICO

La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito aparentan ser normales al momento del nacimiento, posiblemente debido al paso de las hormonas tiroideas de la madre a través de la placenta, lo cual mantiene el funcionamiento normal de la tiroides del bebé en el útero y protege en gran medida su desarrollo cerebral. Tras el nacimiento, este factor protector desaparece, por lo que resulta imprescindible iniciar precozmente el tratamiento con hormonas tiroideas, para evitar el retardo mental en el niño.

Sin embargo, la ausencia de sintomatología clínica durante los primeros meses de vida en la mayoría de los niños hipotiroideos (95% de los casos), impide su diagnóstico oportuno, no permitiendo así un inicio temprano del tratamiento y evitando así las complicaciones neurológicas de un diagnóstico tardío.

Como las hormonas que fabrica el tiroides influyen en el metabolismo de todos los órganos y sistemas, su descenso afecta todo el organismo. Los síntomas del niño con hipotiroidismo son rápidamente preocupantes; duerme mucho, llora poco, tiene dificultad para la succión, está estreñido, su piel es pálida, seca y fría. Incluso puede tener bocio. Más tarde, es evidente la desproporción entre la cabeza y el cuerpo, su cara es poco expresiva, la raíz de su nariz es ancha y plana, su cuello es corto y presenta hipotonía muscular.

Si el cuadro prosigue, se produce un retraso del desarrollo neurológico y esquelético, los huesos del cráneo no se cierran, se retrasa la formación de hueso de las extremidades y presentan anomalías en la dentición. Además, el desarrollo psicomotor está seriamente retardado; la motricidad, el habla y la capacidad intelectual se comprometen hasta el punto de que los niños suelen sufrir una minusvalía.(13)

El hallazgo de niveles elevados de TSH (superiores a 30 microunidades/mL) en el escrutinio neonatal requiere de una inmediata evaluación del recién nacido. El examen físico puede revelar algunas manifestaciones sutiles tempranas como: fontanela posterior abierta (diámetro mayor a 1 cm), ictericia prolongada (hiperbilirrubinemia por más de 7 días), macroglosia, llanto ronco, abdomen distendido, hernia umbilical o hipotonía(11).

En el periodo neonatal la mayoría de los niños con HC tienen una apariencia clínica normal. Solo en un 5% de los pacientes atireósicos puede sospecharse el diagnóstico por sus manifestaciones clínicas. Dussault ideó un índice clínico de hipotiroidismo a partir de la puntuación de los síntomas presentes en el RN.

Índice clínico de Dussault

Problemas alimentarios 0,9

Hernia umbilical 0,8

Hipotonia 0,9

Estreñimiento 1,0

Macroglosia 1,1

Inactividad 1,1

Piel fría 1,1

Piel seca 1,4

Fontanela post. > 0,5 mm² 1,4

Facies típica 2,8

Total 12,5

Este índice fue elaborado teniendo en cuenta la relativa frecuencia de un determinado signo o síntoma en un grupo de 40 RN hipotiroideos frente un grupo de 40 RN sanos. A cada signo o síntoma se le asigna un índice parcial derivado del logaritmo del cociente de la frecuencia relativa entre los dos grupos. La puntuación máxima es de 12,5 y se considera significativo un índice superior a 4. La facies típica hipotiroidea es una facies tosca, con párpados y labios tumefactos, nariz corta, con base deprimida y orificios dirigidos hacia delante. Dicha facies se produce por acumulación de ácido hialurónico que altera la composición de la piel, fija el agua y produce el mixedema característico.

Las manifestaciones gastrointestinales habitualmente son en forma de dificultad para la alimentación, distensión abdominal y estreñimiento. Se han descrito 2 casos de hipomotilidad gastrointestinal grave con intolerancia para la alimentación secundaria al HC. Entre los signos tempranos típicos del HC hay el llanto ronco. Se han estudiado los patrones acústicos del llanto de los RN con HC en el momento de diagnóstico y después

de iniciar el tratamiento encontrando unas frecuencias más bajas que no cambian al iniciar el tratamiento(3).

Diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito. Aportación de los programas de tamizaje

El HC es el prototipo de enfermedad en el que se demuestra la necesidad y utilidad de su cribado sistemático neonatal. Según Wilson y Jungner (1970) las enfermedades objeto de cribado se tienen que seleccionar en función de los siguientes criterios:

1. La enfermedad que se quiere detectar tiene que constituir un problema de salud importante.
2. Tiene que haber un tratamiento eficaz.
3. Hay que disponer de los medios apropiados y suficientes para el diagnóstico y tratamiento.
4. La patología buscada debe poder ser detectada en la fase presintomática o al inicio de la clínica.
5. Tiene que haber una prueba válida.
6. La prueba tiene que ser aceptada por la población.
7. La historia natural de la enfermedad tiene que ser conocida.
8. Hay que acordar previamente a quién se considerará enfermo.
9. El coste de la búsqueda de los casos no puede ser desproporcionado con relación al gasto sanitario global.
10. Debe de asegurarse la continuidad de la aplicación.

1.II.4. Diagnóstico definitivo del hipotiroidismo congénito

Los casos positivos del test de detección precoz deben ser valorados para confirmar el diagnóstico basándose en:

1. Anamnesis:

- Antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, autoinmunes, consanguinidad, embarazos anteriores.
- Embarazo: enfermedades intercurrentes, exposición al I (fármacos, contrastes yodados, antisépticos yodados).
- Parto: edad gestacional, modo de parto, Apgar, complicaciones, reanimación.
- Periodo perinatal: alimentación, ictericia prolongada.

2. Exploración física:

Búsqueda de síntomas y signos clínicos orientativos de HC y cálculo del índice clínico.

3. Estudio analítico:

- Valores séricos de T4, T4 libre y TSH: determinan el estado de la función tiroidea. La T4 está disminuida salvo en el caso del síndrome de resistencia generalizada a las HT. La determinación de TSH es la más sensible, es la que se altera más precozmente. Hay una variación considerable en la gravedad bioquímica del hipotiroidismo en niños detectados por el cribado y esta variación está relacionada con el tipo de alteración tiroidea. En general los casos de agenesia se asocian a un hipotiroidismo más grave.
- Valor sérico de la TG: es un marcador más exacto que la gammagrafía tiroidea de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. Su concentración se correlaciona con la cantidad de tejido tiroideo.
- Anticuerpos antitiroideos a la madre y al RN.

4. Estudios de imagen:

- Gammagrafía tiroidea: con $^{123}\text{I-Na}$ o $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$. Se utiliza para diagnosticar la existencia o no de glándula tiroidea así como su tamaño y forma. La imagen en la gammagrafía depende del tamaño del tiroides y de la captación del isótopo. La calidad de la imagen de la gammagrafía con ^{123}I es mayor a la de la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ya que la radioactividad del ^{123}I está concentrada en el tejido tiroideo. El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se acumula más en las glándulas salivares y se excreta con la saliva en la cavidad oral pero tiene las ventajas de ser más accesible y más económico. Ninguno de los dos se considera responsable de aumentar la frecuencia de tumores.
- Ecografía: permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. Es un método puramente morfológico. Varios estudios han determinado el volumen normal del tiroides del RN por ecografía encontrando un amplio rango ya que el 90% se sitúan entre 0,38 y 1,42 ml, han visto que se correlaciona con la superficie corporal. La ecografía da información adicional a la obtenida por la gammagrafía respecto a la anatomía del tiroides, objetiva mejor el desarrollo endotorácico o pretraqueal de un bocio y puede detectar la presencia de quistes. La sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de tiroides ectópico es inferior a la de la gammagrafía y su fiabilidad depende de la experiencia del ecografista. Radiografía de la rodilla: para valorar el retraso de la maduración ósea. La epífisis femoral inferior osifica hacia la semana 36 de gestación y la tibial superior hacia la 38. El cuboide del pie hacia la 40. En el periodo

neonatal la mejor forma de medir la maduración ósea es a partir del cálculo de la superficie en mm² de los núcleos epifisarios de la rodilla en una radiografía de frente. La superficie de estos núcleos de osificación se correlacionan con los niveles de T4 y pueden considerarse, sobretodo el núcleo epifisario femoral inferior, como un criterio de gravedad y antigüedad del hipotiroidismo. Algunos autores sugieren que la ecografía es una alternativa válida a la radiografía para valorar la maduración ósea.

En los casos positivos en el test de detección precoz debe, en primer lugar, confirmarse la situación del hipotiroidismo por la determinación sérica de T4, total o libre, y TSH. Posteriormente debe practicarse una gammagrafía lo más precoz posible para iniciar el estudio etiológico.

Diagnóstico etiológico del HC

	gammagrafía		
tiroides ectópico	tiroides normosituado y normocaptante	no captación	
		ecografía	
	reevaluación a los 2-3 años de edad		
		agenesia tiroides	tiroides normosituado
transitorio	permanente		mutaciones en los genes TSH-R y NIS Presencia de Ac Bloqueantes de TSH-R
	Test de descarga Con perclorato		
	Positivo	Negativo	
	Mutaciones en los genes Oxidasas, peroxidadas, pendrina	trastorno síntesis de TG mutaciones desoidazas	

Si la gammagrafía demuestra un tiroides ectópico se confirma el hipotiroidismo permanente.

Si la imagen del tiroides es normal en la gammagrafía debe iniciarse el tratamiento y a los 2-3 años de edad, una vez completado el desarrollo cerebral, estos casos deben de ser reevaluados. Para ello se suspende el tratamiento durante 4 semanas y se determinan los niveles de T4 y TSH para valorar si son casos transitorios o permanentes. Los casos transitorios fueron prematuros y/o recibieron una sobrecarga de I con mayor frecuencia. Si el hipotiroidismo es permanente debe estudiarse un defecto en la síntesis de HT mediante el test de descarga con perclorato. Si el test de perclorato es positivo deben de buscarse mutaciones en los genes de las oxidasas, peroxidasas y pendrina. Si es negativo deben investigarse trastornos en la síntesis de TG y mutaciones en las desyodasas. Desde que se han identificado mutaciones específicas en todos estos genes, el test de descarga con perclorato ha perdido parte de su papel en el diagnóstico de las dishormonogénesis pero todavía tiene su importancia para establecer la gravedad del trastorno.

En los casos en los que no hay captación en la gammagrafía debe practicarse una ecografía. Si no se encuentra glándula tiroidea se confirma la aplasia o agenesia del tiroides. Algunos autores indican en estos casos una tomografía computadorizada para asegurar el diagnóstico. Si la imagen ecográfica del tiroides es normal debe pensarse en: defecto del receptor para TSH, presencia de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH o defectos en el transporte de I (mutaciones en el gen NIS).

Si el diagnóstico definitivo no puede realizarse en las primeras 24 horas debe iniciarse el tratamiento. El tratamiento con Linhibe la TSH e interfiere con la captación del radionúcleo por lo que no tiene sentido practicar una gammagrafía una vez iniciado el tratamiento, sobretodo pasados los 7 días del mismo. Estos casos deben ser reevaluados también a los 2-3 años de edad para establecer el carácter permanente o no del hipotiroidismo.

Los casos con resultado positivo en el test de cribado pero que presentan unas determinaciones analíticas normales en el momento de confirmar el diagnóstico son considerados transitorios y no precisan tratamiento. Cuando se ha estudiado posteriormente la función tiroidea de los casos transitorios se ha visto que tienen un mayor riesgo de padecer hipotiroidismo subclínico en la infancia por lo que se aconseja también un seguimiento.

X.Tratamiento

El HC se trata con L-tiroxina sódica, vía oral una vez al día, unos 30 minutos antes de la toma de alimento. Algunos autores han recomendado el uso de T3 y T4 ya que la T3 es la hormona biológicamente activa pero no se ha demostrado que esta combinación presente ninguna ventaja significativa, probablemente debido a que la T3 cerebral deriva de la monodesyodación local de T4.

La dosificación inicial recomendada, que es aquella que permita una rápida normalización de los valores séricos de T4, se ha ido incrementando a lo largo de los años. Desde el año 1990, la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomiendan una dosificación inicial de 10 a 15 mcgr/Kg/d. Con estas dosificaciones se consigue normalizar la T4 antes de las dos semanas. De todas formas la dosificación inicial óptima de L-tiroxina sigue siendo motivo de discusión. Con dosificaciones más altas los niveles de T4 se normalizan antes y esto puede tener un efecto sobre el desarrollo cognitivo pero algunos autores refieren que los estudios que se han desarrollado sobre este tema no pueden considerarse concluyentes. Un estudio sugiere incluso que dosificaciones más altas conducen a problemas de conducta posteriores. En Francia con una dosificación inicial de 7,9 mcgr/Kg/d normalizan los niveles de FT4 en 15 días e indican que, aunque un subgrupo de pacientes pueda requerir dosificaciones más altas, una dosificación inicial de 7,5-8,0 con determinaciones repetidas de FT4 y TSH es adecuada para el tratamiento de la mayoría de niños con HC.

Posteriormente las dosificaciones se van ajustando en función de la respuesta clínica y la determinación sérica de T4 o LT4 y TSH. El primer control debe realizarse a las dos semanas y el segundo a las 4 semanas del inicio del tratamiento. Posteriormente deben realizarse controles cada 1-2 meses durante el primer semestre, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los 3 años y a partir de entonces cada 4-6 meses y a las 4 semanas si se modifica la dosificación. Los análisis se realizan manteniendo un intervalo mínimo entre la toma de la medicación y la extracción de sangre de 12 horas.

La maduración ósea también es un parámetro de ajuste terapéutico, se aconseja estudiarla a los 12 meses de edad y posteriormente cada 2-3 años si el crecimiento es normal. Las dosificaciones son decrecientes con la edad e individualizadas en cada paciente. Como orientación, en la tabla 1.5 se muestran las dosificaciones más habituales según edad y peso.

Dosis de L-tiroxina (mcg/Kg/d) según edad.

Edad	tiroxina
0 - 3 meses	10 - 15
3 - 12 meses	7 - 10
1 - 5 años	5 - 7
6 - 12 años	3 - 4
12 - 16 años	2 - 4
> 16 años	2 - 3

Durante los tres primeros años de vida el objetivo del tratamiento es mantener niveles de T4 en el límite alto de la normalidad para la edad y una TSH baja ($<5\text{mUI/ml}$) pero detectable. Las concentraciones plasmáticas de T3 y T4 alcanzan valores normales pocos días después de empezar el tratamiento, en cambio la normalización de la TSH plasmática tiene lugar al cabo de unas 5 semanas. Por eso durante los primeros meses de tratamiento, la monitorización analítica del valor sérico de TSH no sirve para valorar si hay que aumentar la dosificación, pero posteriormente es el parámetro más sensible. La dosificación de T4 debe de evitar tanto una excesiva frenación de la TSH como valores por encima del intervalo normal. A veces se encuentran valores de TSH elevados con T4 y T3 normales. Algunos autores consideran que esto se debe a una inmadurez del mecanismo de retrocontrol en la secreción de TSH debida al hipotiroidismo fetal o perinatal. Otros concluyen que el retrocontrol negativo hipotálamo-hipofiso-tiroideo es normal, que la TSH elevada se debe a un tratamiento insuficiente y que se puede normalizar con dosificaciones más altas de L-tiroxina.

Se han valorado los posibles efectos secundarios del tratamiento con dosificaciones elevadas de L-tiroxina y algunos autores han visto que aunque es beneficioso para el desarrollo intelectual de los niños con HC, puede asociarse con mayores problemas de

comportamiento, que otros autores no encuentran. También se ha demostrado que si los niveles plasmáticos de T3 permanecen normales a pesar de tener niveles altos de T4 en plasma durante los primeros meses de vida, no hay síntomas de hipertiroidismo ni aceleración de la EO. Los adultos en tratamiento con dosificaciones supresoras de L-tiroxina tienen un relativo descenso de la masa ósea. Se ha estudiado la densidad mineral ósea en niños con HC que fueron tratados con una dosificación inicial de L-tiroxina de 7,5 a 8,5 mgr/Kg/d sin encontrar diferencias respecto a los grupos control. Se tendrán que comprobar estos datos en los niños que han recibido dosificaciones iniciales más altas. Una dosificación de T4 excesiva durante un periodo de varias semanas o meses puede dar lugar a craneosinostosis.

Las fórmulas adaptadas de soja y tratamientos con hierro y carbonato cálcico pueden interferir la absorción de L-tiroxina. Se necesita una mayor monitorización de LT4 y TSH en estos casos ya que pueden precisar mayores dosificaciones de L-tiroxina.

XI PRONÓSTICO

XI.I. CRECIMIENTO Y DESARROLLO FÍSICO

El crecimiento y desarrollo puberal de los niños con HC detectados por los programas de detección precoz se produce dentro de los límites de la normalidad. Alcanzan una talla final normal con relación a la población de referencia y que correlaciona con la talla parental.

Algunos autores han apreciado una obesidad relativa a partir de los 4 años. Ésta no se relaciona con un mal tratamiento sino más bien a una relación incorrecta afectiva padres-hijos que resulta en una sobrealimentación.

Los niños con HC presentan un aumento del perímetro craneal que se normaliza con el tratamiento sustitutivo. Los estudios de imagen del sistema nervioso central son normales. Este fenómeno puede deberse al diferente impacto que tienen las HT sobre la maduración de la base del cráneo y de la calota.

La EO, retrasada al principio, se corrige antes de los dos años con el tratamiento adecuado para seguir posteriormente una evolución dentro de los límites de la normalidad.

No se han encontrado diferencias en la densidad mineral ósea entre los niños con HC tratados y un grupo control. Al igual que en la población general los mayores determinantes de la densidad ósea son el peso y la ingestión de calcio.

En el estudio efectuado en el Instituto Nacional de Pediatría en 2006 por C. Sánchez y cols. Se demostró que en 54 niños con diagnóstico de Hipotiroidismo congénito menores de 15 semanas que un tratamiento oportuno es de pronóstico favorable(16).

XI.II. DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO

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

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

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

Sin embargo, otros autores que han conducido investigaciones exhaustivas en la evaluación del infante hipotiroideo y han aplicado pruebas computarizadas para valorar la atención en forma sostenida, han logrado detectar problemas subclínicos.¹⁷ Rovet coincide con otros autores, en considerar que el hipotiroideo severo tiene una morbilidad reducida, pero a largo plazo, se informa de la existencia de dificultades en la función cognitiva, la habilidad visual-espacial, la habilidad motora fina, el lenguaje, la atención, la memoria y la discriminación auditiva, con una diferencia de hasta 13 puntos por abajo del CI, lo que pone en riesgo de que un infante quede con un coeficiente

menor de dos desviaciones estándar de la media de referencia. Lo anterior generalmente es secundario a una disfunción que puede afectar áreas específicas del cerebro, como: la región parietal posterior responsable de la localización espacial; los lóbulos inferotemporales, que tienen que ver con la identificación de objetos; el núcleo caudado relacionado con la atención; y el hipocampo con la memoria también se reporta, con un incremento en el riesgo de daño auditivo.

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

La primera demostración que el desarrollo intelectual de los niños con HC diagnosticados y tratados de forma precoz era mejor que el observado previamente la encontramos en un estudio publicado en 1981 en "The New England Congenital Hypothyroidism Collaborative" de un grupo de 63 niños con HC tratados a la edad de 25 días.

Los resultados obtenidos en los diversos programas han demostrado que se ha conseguido el objetivo principal, evitar el retraso mental. Los casos detectados y tratados de forma precoz tienen globalmente un CI normal.

A medida que los recién nacidos detectados de forma precoz han crecido y han sido valorados psicológicamente se ha observado que estos niños puntúan peor en los tests de inteligencia que el grupo control.

Estos resultados han sido confirmados por otros programas en Francia, Italia, Inglaterra, Canadá, Noruega y Holanda. Un metanálisis publicado en 1996 que incluyó 675 pacientes y 570 controles de Norteamérica y Europa mostró una diferencia significativa del CI de 6,3 puntos. El factor de riesgo independiente más importante fue la gravedad del HC (definida por la T4 inicial y EO al diagnóstico).

Con los programas de detección precoz persiste el riesgo de pequeños déficits neurocognitivos selectivos debido al periodo de falta de HT que empieza in útero hasta que se alcanza la situación de eutiroidismo. Estos déficits se refieren a alteraciones en:

- Capacidad visuoespacial: se ha relacionado con la maduración ósea al nacer.

- Motricidad fina y coordinación visuomotora: hay una mayor prevalencia de déficits en la motricidad fina. Se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico.
- Área del lenguaje, comprensión de vocabulario: Se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico y también se ha descrito asociación con variables del tratamiento con L-tiroxina.
- Área de la memoria: se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico y negativamente con el nivel de T4 al realizar el test.
- Área de la atención: se relaciona con el nivel de T4 al diagnóstico y negativamente con el nivel de T4 en el momento del test.

Se ha sugerido que pueden producirse alteraciones específicas en áreas cerebrales dependiente de la duración pre y postnatal del hipotiroidismo: el hipotiroidismo prenatal podría alterar áreas parietales posteriores (procesamiento de la localización espacial), el hipotiroidismo postnatal áreas temporales inferiores (proceso de la identificación), mientras que las alteraciones de la atención irían ligadas a disfunción del núcleo caudado y las de la memoria a defectos del hipocampo.

El periodo crítico para la memoria y el lenguaje parecen ser los dos primeros meses de vida. El periodo crítico para el desarrollo de las áreas visuoespaciales, visuomotoras y motricidad fina parece ser prenatal.

Para saber si estos déficits tienen significación clínica y representan un impedimento para el aprendizaje es necesaria la medición del rendimiento escolar.

Algunos autores refieren una función psicoeducacional normal y que el rendimiento escolar está sobretodo influenciado por el nivel socioprofesional de los padres. En Noruega pero, la proporción de niños con HC que acaban los estudios secundarios es menor que en la población general y los que no los acaban son sobretodo los que recibieron una dosificación inicial de L-tiroxina más baja. Otros autores refieren también algunas formas de dificultades en el aprendizaje, sobretodo en matemáticas. Para otros la causa del desarrollo subóptimo en la adolescencia es el mal cumplimiento del tratamiento.

Varios estudios muestran que el HC puede relacionarse a otras anomalías del desarrollo no relacionadas con el CI como pueden ser los trastornos del comportamiento y la pérdida de audición neurosensorial.

Aunque algunos autores no encuentran más problemas de comportamiento, otros refieren que son más frecuentes que en los grupos control. Se han asociado a niveles

altos de T4 circulante durante los 3 primeros meses de vida pero en otros estudios no encuentran relación con dosificaciones altas de L-tiroxina.

En cuanto a la prevalencia de la pérdida de audición algunos autores describen que ésta es más frecuente en los niños con HC y recomiendan practicar otoemisiones acústicas antes de los 3 meses de edad. Otros autores no encuentran diferencias significativas en los umbrales auditivos de los niños con HC y los controles(12).

XII CONCLUSION.

El hipotiroidismo congénito debe de diagnosticarse y tratarse antes de que las manifestaciones clínicas se presenten, ya que cuando una o mas existen, el daño neurológico es irreversible y condicionara retraso mental. La finalidad de realizar el tamiz neonatal para el hipotiroidismo congénito es precisamente la detección oportuna del neonato afectado pero aun asintomático y asignológico, cuyo manejo adecuado garantizará el desarrollo óptimo de su capacidad mental y física

La incidencia del hipotiroidismo congénito en nuestro país, hace obligatorio que todos los recién nacidos sean tamizados. A pesar del avance en la cobertura del programa de tamiz en la republica; existen factores que retardan la edad del inicio del tratamiento: el tiempo de la toma de la muestra, el tiempo en que se realiza la determinación del diagnostico. Lo anterior repercute en el pronóstico del desarrollo psicomotor y físico de los pacientes afectados. Por consiguiente, en algunos Estados de la Republica es necesario implementar la toma de la muestra del cordón umbilical, así como implementar laboratorios especializados para la determinación de TSH en papel filtro que permita tener el diagnóstico en menor tiempo.

Así mismo considerando que las parteras empíricas aún juegan un papel importante en la atención de partos, es necesario difundir el programa de prevención de retraso mental de hipotiroidismo congénito a todo el personal involucrado en el área de la salud, logrando con esto que la realización del tamiz neonatal antes de la segunda semana de vida se considere una estrategia nacional prioritaria al nivel de medicina preventiva(17).

XIII BIBLIOGRAFIA.

1. Rose S., Brown R. Update of Newborn Screening and therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-2303.
2. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del Hiporoidismo congénito en México. *Salud Publica Mex* 2004;46:141-148.
3. Gibert-Agullo-Valoración del Crecimiento y Maduración de los casos de Hipotiroidismo Congénito detectados por el programa de cribado neonatal en Catalunya (1986-1997)
4. Pinzón-Serrano E, Moran-Barroso V, Coyote-Estrada N. Bases moleculares del hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 2006;63:351-359
5. Falen-Boggio J. Los enanos en el arte de Velásquez. *Revista Peruana de Pediatría* 2005;Sept-Dic: 52-55
6. Rodríguez-Arno M.D., Rodríguez Sánchez A., Pose-Cabarcos AF., Rodríguez-Arno J, Tratamiento del Hipotiroidismo. *Anales Españoles de pediatría*. Vol 56 suplemento 4,2002. 53-61
7. Martínez-Duncker Ramirez C. Los trazadores radioactivos en el diagnostico y tratamiento de la glándula tiroides. *Clínica de tiroides* 7 de Septiembre del 2007.
8. Barba-Evia JR. Tamiz neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Rev Mex Patol Clin* 2004 Jul-Sep;51:3: 130-144.
9. Guía para la prevención del retardo mental producido por hipotiroidismo congénito, toxoplasmosis congénita activa y fenilcetonuria. México: Subsecretaria de Servicios de Salud, Secretaria de Salud, 1988.
10. Norma técnica número 321. *Diario Oficial de la Federación*. 22 de septiembre de 1988: 88-90.
11. Barron-Urbe C, Pérez-Pasten E. Conceptos actuales en Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1996; 53: 6: 264-268
12. Arreola-Ramírez G, Barrera-Reyes RH, Jiménez-Quiroz R, Ramírez-Torres MA, Segura-Cervantes E, Granados-Cepeda ML, Ramirez-Vargas MN, Meza-Rodríguez MP. Neurodesarrollo en infantes con antecedentes de Hipotiroidismo Congénito. *Perinatol Reprodud Hum*. 2005; 19: 141-151.
13. Vela-Amieva M. Tamiz neonatal del hipotiroidismo congénito en México. Frecuencia en los últimos diez años. Instituto Nacional de Pediatría. Unidad de Endocrinología. *Acta Pediátrica México* 2000; 21: 360-363.

14. LaFranchi.S Congenital Hypothyroidism: etiologies, diagnosis and management. *Thyroid*. 1999;9: 735:740
15. Juan M. La regulación sanitaria en la prevención del Bocio. *Bol Med Hosp. Infant Mex*. 1996; 53(6): 276-280.
16. Sanchez-Pérez C., Calzada R, Ruiz L, Altamirano N, Méndez I, Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Mandujano M. Hipotiroidismo Congénito. Manifestaciones clínicas en menores de 15 semanas con tamiz neonatal positivo. *Rev Mex Pediatr* 2006; 73(6): 272-279.
17. Rodríguez-León G, Del Angel-Assad JN, Ramos-García M, De la Cruz-Arias ML, Mejía-Zapata ML. Factories que influyen en el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno en el hipotiroidismo congénito. *Archivos de Investigación Pediátrica de México*. Vol 2 No. 7 Octubre/Diciembre