



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

**HIPOTIROIDISMO CONGENITO
CRETINISMO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

ROSALINDA RODRIGUEZ BAEZ

ASESORA: Q.F.B. MA. ESTHER REVUELTA MIRANDA

CUAUTITLAN IZCALLI EDO. DE MEXICO

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

"Hipotiroidismo Congénito Cretinismo"

que presenta La pasante: Rosalinda Rodriguez Baez
con número de cuenta: 08857433-4 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Agosto de 2006

PRESIDENTE	QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	MC. Francisco López Mejía	
SECRETARIO	MC. Marina L. Morales Galicia	
PRIMER SUPLENTE	MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Azucena Lee Mendoza	

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por darme una familia y cuidar mi salud.

A mis Padres:

Manuela Baez Flores y Leoncio Rodríguez Blancas, por su apoyo incondicional.

A mi hija:

Lupita Cuevas Rodríguez; por permitirme ser madre y por motivarme a terminar esta etapa de mi
Vida.

A todos mis hermanos:

Vicente, Fidel, Pepe, Martín, Jorge, Toño, Lucha, Remedios, María Luisa, y Toña; por su apoyo y comprensión.

A mis sobrinos:

Nora, Leidy, Yareli, Juan, Toña, Jorge, Toñita, Monse, Roge, Ale, Cris, Zianya, Jared, Paloma.

A mi asesora de tesis:

Q.F. B. María Esther Revuelta Miranda por su apoyo y enseñanzas.

A los profesores de la FES-C:

Por haberme transmitido sus conocimientos.

Al Instituto Alexander:

Dr. En C. Artemio Pérez Muñoz, Lic. Amanda García Martínez y a todos mis compañeros de trabajo.

INDICE

páginas

1. - Introducción.....	5
2. –Generalidades de la glándula tiroides.....	9
2.1. – Embriología.....	10
2.2. –Localización anatómica	11
2.3. – Histología.....	13
2.4. – Citología.....	14
2.5. – Regulación de la glándula	15
2.6. – Patología.....	16
2.6.1. – Bocios.....	16
2.6.2. – Tumores.....	17
3. –Características bioquímicas de las hormonas tiroideas.....	19
3.1. – Biosíntesis	19
3.1.1. – Ingesta y absorción de yodo.....	19
3.1.2. – Captación de yodo.....	20
3.1.3. –Activación de Yoduros.....	20
3.1.4. – Yodinación de Tiroglobulina.....	21
3.1.5. –Acoplamiento de monoyodotirosina y diyodotirosina.....	22
3.1.6. –Liberación de las hormonas tiroxina y triyodotironina.....	24
3.2. –Acción bioquímica.....	26
3.2.1. – Efectos metabólicos de la hormona tiroidea.....	27
3.2.1.1.– Efectos metabólicos de triyodotironina.....	27
3.2.1.2. –Efectos intracelulares de T3.....	27
3.2.2. – Hormonas tiroideas en sangre.....	29
3.3. –Fisiología.....	31
3.3.1. – Mecanismos de acción.....	31
3.3.2. – Estructura de los receptores de hormonas tiroideas.....	33
3.3.2.1.– Diferencias.....	34
3.3.3. –Actividad transcripcional de los receptores.....	34
4. – Importancia de la hormona tiroidea en fetos y recién nacidos.....	38
4.1. – Desarrollo del Sistema Nervioso Central.....	38
4.2. – Regulación materno – fetal.....	42
4.3. – Función tiroidea en la etapa fetal.....	44
4.3.1. – Rol de la placenta.....	44
4.3.2. – El desarrollo de la tiroides fetal.....	46
4.3.2.1. – Importancia de las yodotironinas.....	47
4.3.3. – Función tiroidea en el recién nacido.....	50
4.3.4. – Función tiroidea en el recién nacido prematuro.....	51
5. – Hipotiroidismo Congénito.....	52
5.1. – Definición.....	52
5.1.1. – Clasificación.....	52
5.2. – Incidencia.....	53
5.3. – Etiología.....	53
5.4. – Tipos de hipotiroidismos más frecuentes.....	54
5.4.1. – Hipotiroidismo congénito permanente.....	54

5.4.1.1. – Hipotiroidismo primario tiroideo.....	54
5.4.2. – Hipotiroidismos congénitos transitorios.....	55
5.4.2.1. –Hipotiroidismo auto inmune.....	55
5.4.2.2. – Hipotiroidismo iatrogénico.....	55
5.4.2.3. –Hipotiroidismo por alteraciones en el aporte de yodo.....	55
5.4.3. – Hipotiroidismos congénitos caracterizados molecularmente.....	57
5.4.3.1. – Biología molecular del desarrollo y diferenciación de la tiroides.....	58
5.5. – Fenotipos de hipotiroidismo de reciente caracterización molecular.....	64
5.5.1. – Síndrome por defecto del transportador de hormona tiroidea SLC16A2.....	64
5.6. –Identificación de nuevos genes implicados en el hipotiroidismo congénito.....	65
6. – Clínica del hipotiroidismo congénito.....	66
6.1. – Diagnóstico clínico.....	68
6.2. – Pruebas de función tiroidea.....	70
6.3. -Visualización de la glándula.....	72
6.3.1. – Ecografía	72
6.3.2. –Gamagrafía.....	73
6.4. -Diagnóstico clínico.....	75
6.4.1. – Tamiz neonatal.....	75
6.5. -Confirmación diagnóstica.....	82
6.6. Errores en los programas de detección neonatal.....	85
6.7. – Actitud ante los resultados del programa de detección precoz.....	85
6.8. – Esquema terapéutico.....	87
6.8.1. –Tratamiento	88
6.8.2. Evolución de los pacientes	89
7. – Conclusiones.....	90
8. –Apéndice	92
8.1. –Norma Oficial Mexicana NOM- 007 – SSA2 - 1993.....	92
8.2. – Método de Apgar.....	94
8.3. – Técnicas bioquímicas	95
9. – Glosario.....	100
10. – Bibliografía.....	102

ABREVIATURAS

AD. Autonómica dominante

AR. Autonómica recesiva

Foxe 1 y NKx2 1. Nomenclaturas actuales para los factores de transcripción TTF-1 y TTF-2

CPHD. Deficiencia hormonal hipofisiaria combinada

DIO. Desyodasas de yodotironinas

GPCR. Receptor acoplado a proteína G

MIT/DIT. Mono-/di-yodotirosina

MCT8. Monocarboxilato transportador 8

SCLC2A5. Proteína basal transportadora de sodio y yodo (NIS)

SLC16A2. Transportador de hormonas tiroideas

SLC26A4. Proteína apical transportadora de yodo

TIOD/POD. Defecto de organificación del yodo total/ parcial

TG. Tiroglobulina

THOX. Oxidasa tiroidea

TPO. Tiroperoxidasa

TRE. Elemento de respuesta a hormona tiroidea

TSHR. Receptor de TSH.

X2. Mutación homocigoto

X1. Mutación heterocigoto

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace casi 100 años se conocen las alteraciones funcionales de la glándula tiroides; se conoce el almacenamiento, liberación y transporte de las hormonas tiroideas en sangre, y también sabemos lo que ocasiona el déficit hormonal y el exceso. Por lo tanto entendemos la importancia de describir al hipotiroidismo como una alteración endócrina presentada con frecuencia en la infancia y en los recién nacidos (8,12) El hipotiroidismo congénito se define como la disminución funcional de la glándula tiroides, misma que no permite mantener las funciones metabólicas adecuadas en los tejidos.

Es un evento asociado con diferentes causas (algunas de ellas) se mencionan a continuación:
(5,7,10,15)

Disgenesia tiroidea.

- agenesia tiroidea
- ectopia tiroidea

Dishormogenesis tiroidea.

- defecto de la síntesis de hormonas tiroideas
- defectos en el aporte o respuesta a la TSH
- defecto en la respuesta a hormonas tiroideas
- defecto en el transporte hormonal

Factores maternos.

- tratamiento antitiroideo (tiourea y yoduro)
- exceso de yoduro (contrastes radiológicos, aminiofetografía, etc.)
- tiroiditis auto inmune
- paso transplacentario de:
 - inmunoglobulina inhibidora de la unión de la TSH
 - inmunoglobulina bloqueante del crecimiento tiroideo

Factores neonatales.

- exposición a yoduro
- déficit de yodo
- inmadurez
- nefrosis congénita
- ausencia congénita de hipófisis
- déficit de TSH
- aplasia hipofisiaria familiar
- aplasia de silla turca familiar
- displasia septo-óptica
- prematurez

Síndromes específicos que se asocian a hipotiroidismo congénito:

- síndrome d Down
- trisomia 18
- espina bífida
- síndrome de Pierre - Robin
- diaplejía o cuadriplegia

De las causas anteriores, los defectos de la glándula tiroides son los más frecuente en este padecimiento.

Aproximadamente el 90% de los afectados tienen disgenesia de tiroides. Y en segundo lugar se encuentran los defectos enzimáticos hereditarios. (1,7, 9, 12)

En México los errores congénitos del metabolismo forman parte del grupo de enfermedades genéticas con mayor vulnerabilidad. Cada **1 de 2000** niños nacen con hipotiroidismo congénito; existe una prevalencia de 2:1 en mujeres y varones. Teniendo en cuenta que el mayor número de casos en niñas que en niños se puede deber a que los fetos femeninos con hipotiroidismo congénito tienen mayor resistencia uterina comparada con los masculinos. (3,10, 25, 37)

El dato clínico más importante en los niños hipotiroideos identificado con las pruebas de detección, es que son asintomáticos. En la mayoría de los recién nacidos enfermos se presentan pocos síntomas debido a que tienen una leve deficiencia de la hormona tiroidea y por tal motivo no pueden ser distinguidos de un recién nacido normal durante el primer mes de vida. Solamente un 5% de los afectados pueden presentar signos y síntomas preocupantes sugerentes de este diagnóstico. En los casos de agenesia de tiroides, los síntomas si pueden estar presentes en el nacimiento. Todo los síntomas presentes son progresivos y el de mayor importancia es el daño cerebral cada vez más acelerado al igual que la maduración esquelética. Solo hasta los dos años los síntomas ya son evidentes (desarrollo físico deficiente y síntomas mentales precisos)

Detectar lo antes posible la alteración bioquímica beneficia significativamente al individuo afectado, evitando la secuela más grave: **El retraso psicomotor irreversible**, debido a lo esencial de las hormonas para el **desarrollo y maduración cerebral** durante la etapa intrauterina de la vida. El déficit intelectual, que es dependiente del tiempo que persista la falta de hormonas, es irreversible, mientras que el retraso en el crecimiento parece ser de origen puramente metabólico, ya que se adapta rápidamente a su ritmo normal después de la instauración del tratamiento.

Como los signos clínicos no aparecen hasta varios meses después del nacimiento se ha hecho de gran utilidad la realización del tamizaje neonatal, para él diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de la enfermedad.

Las pruebas de detección neonatales fueron introducidas por Dussalt y colaboradores en 1973 y desde entonces han sido estudiados un número cada vez mayor de recién nacidos (5,7,10,12)

En México se efectuó un primer programa del tamiz neonatal entre 1975-1977. Y en 1988 se incluyó la detección de hipotiroidismo congénito y aminoacidopatías genéticas como la fenilcetonuria. El objetivo era conocer la frecuencia de estos trastornos en la población y averiguar diferentes aspectos de la realización de acciones de este tipo en el país, contemplando los problemas para su ejecución, estrategias para enfrentarlos, análisis de estos y beneficios. Se inicio la prueba del tamiz neonatal y actualmente es obligatorio en todos los centros que brindan atención materno-infantil, haciendo posible la detección de esta enfermedad en los dos días siguientes al nacimiento, muy a tiempo para tomar medidas que eviten un desarrollo degenerativo en el individuo y un problema irreversible. (7,9,11)

El diagnóstico se realiza mediante la clínica, exploración física y las pruebas del laboratorio que en general indican los valores de hormonas tiroideas presentes. Un valor disminuido de hormona tiroidea (T4) es suficiente para establecer un diagnóstico de hipotiroidismo congénito. La T4 baja refleja un hipotiroidismo que será primario ante una TSH elevada; y secundario o terciario ante una TSH baja o normal. Mientras que para el establecimiento de la etiología se debe recurrir a pruebas complementarias como gammagrafía de tiroides y cuantificación de anticuerpos antitiroideos. (15,16,20,46)

En este padecimiento una evolución sin tratamiento lleva a un deterioro progresivo psíquico y afectivo. En casos muy graves (hoy en día raro), se llega a presentar los signos del Cretinismo. (20,37,95)

Los pacientes detectados precisan de controles periódicos para conseguir un óptimo equilibrio terapéutico basado en la clínica, bioquímica, maduración ósea y evaluación psicológica sobre la evolución del cociente intelectual. (8,14,55)

El tratamiento es en base a medicamentos, para cubrir las funciones que estaría realizando la glándula tiroides con sus respectivas hormonas; las pruebas de laboratorio, valoraciones de desarrollo, apoyo emocional y orientación también forman parte de un tratamiento eficaz. (10,15, 75,89)

Los padres de un hijo hipotiroideo tienen la preocupación de que se pueda presentar insuficiencia mental, por lo que es importante la existencia de información masiva, programas e intervención grupal, donde se manejen los aspectos relacionados con el conocimiento del diagnóstico, tratamiento y cuidados del paciente. (20,22)

Se tiene la necesidad de abrir un espacio para manejar la información, pensamientos, sentimientos y situaciones de las personas afectadas por este problema. Por lo que son necesarias campañas de divulgación más intensas dirigidas a la población y en especial durante el control prenatal

Es necesario remarcar y entender que los diagnósticos tempranos suelen producir resultados buenos para el niño en términos de crecimiento y capacidad mental, y son esenciales para la maduración neurocognitiva adecuada. (15,17,85)

El pronóstico de este tipo de pacientes puede ser muy desalentador en términos de desarrollo mental, ya que en términos generales se pierde 10 puntos de coeficiente intelectual por cada mes no diagnosticado. (20)

El grado y la duración del hipotiroidismo son directamente proporcionales a las lesiones neurológicas y físicas irreversibles subsecuentes.

OBJETIVOS

Desarrollar una investigación documental que permita recabar la información necesaria sobre el hipotiroidismo congénito, basada en fuentes bibliográficas, hemerográficas y electrónicas; con la finalidad de establecer una serie de parámetros ó elementos para el diagnóstico, tratamiento y manejo del paciente.

Mencionar la Norma Oficial Mexicana que establece la obligatoriedad del tamizaje neonatal en el diagnóstico del hipotiroidismo congénito.

Establecer las diferentes pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de una deficiencia tiroidea en los recién nacidos.

Crear una fuente de consulta escrita que sirva como herramienta en la elaboración de un tríptico informativo como medio de divulgación masiva.

2. GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA TIROIDES

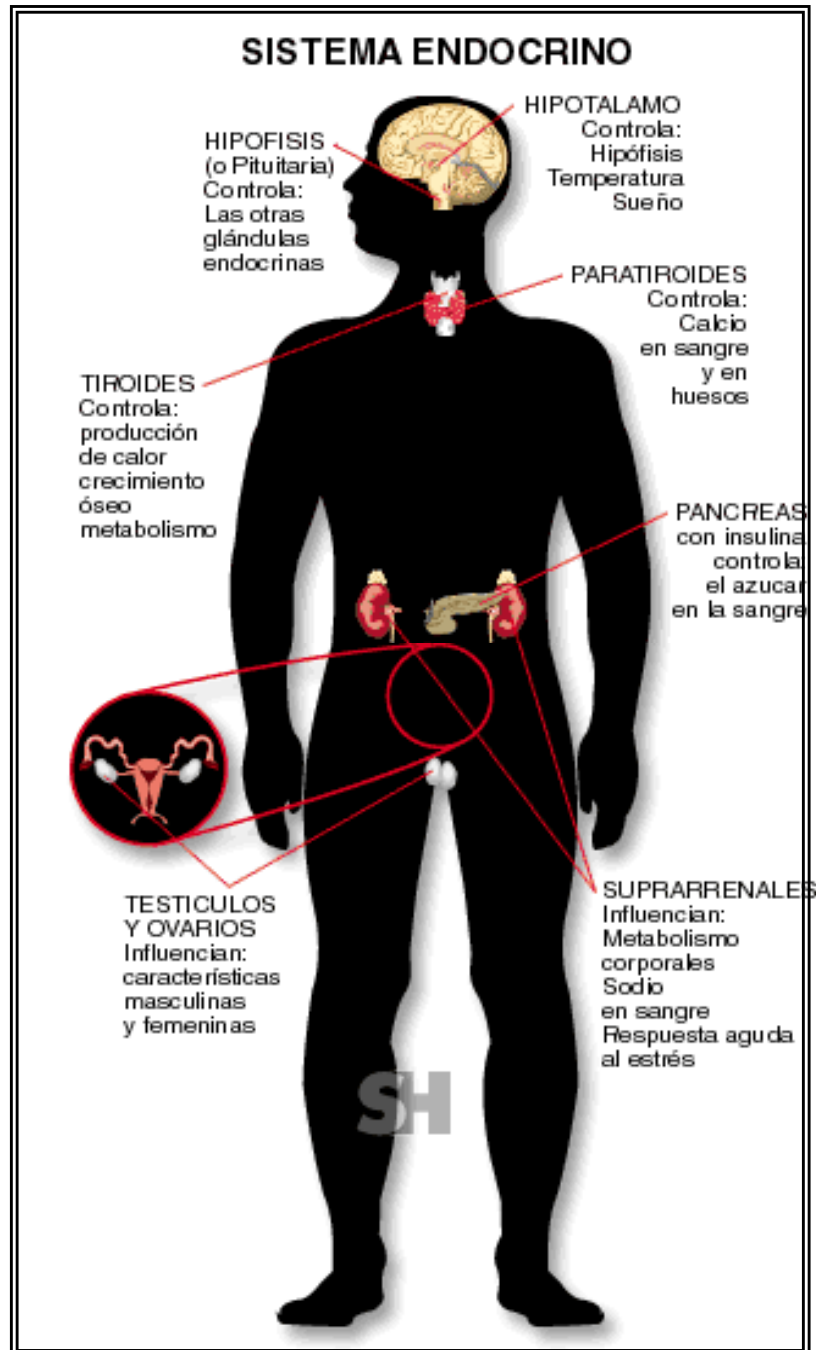


FIGURA No.1

SISTEMA ENDOCRINO

El sistema endocrino es un conjunto de glándulas que producen hormonas (mensajeros químicos) que son liberadas a la sangre para ejercer control a distancia de diversas funciones del organismo. (Figura No. 1) (2)

La tiroides es considerada una glándula de secreción interna o endócrina, carece de conducto excretor y vierte por ello sus productos específicos (hormonas) directamente a la sangre, todos los vertebrados la poseen (desde los peces hasta los mamíferos) (3,6,8)

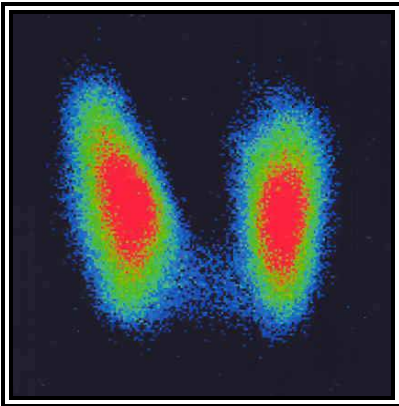
2.1. EMBRIOLOGÍA.

Durante el desarrollo de la glándula en el embrión se pueden producir algunas anomalías dando lugar a problemas como el tiroides lingual o el tiroides ectopico o (fuera de su sitio)

La tiroides se origina en una evaginacion del suelo de la faringe, persistiendo un conducto tirogloso que marca el camino de la tiroides desde la lengua hasta el cuello en el adulto. (6)

La tiroides normal presenta dos lóbulos tiroideos (figura No. 2) (2,5,14) Con cierta frecuencia el lóbulo derecho es algo mayor que el izquierdo, aunque otras veces puede ser a la inversa.

A



B

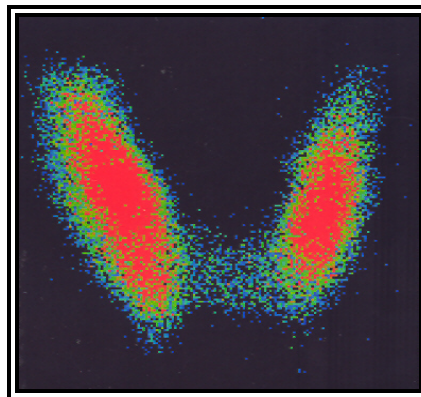


FIGURA No. 2

GAMAGRAFÍA TIROIDEA DIGITAL NORMAL

Gammagrama tiroideo normal que muestra situación, tamaño y forma normal, con captación uniforme de radiyodo. B. Gammagrama tiroideo normal, con lóbulo derecho de mayor tamaño que el lóbulo izquierdo (variación normal).

La tiroides se origina en la base de la lengua y las células que van a formarlo van descendiendo hasta que alcanzan su sitio definitivo en el cuello. Esto ocurre alrededor de la tercera semana del embarazo, cuando comienza la emigración de las células que han de constituir la glándula (4,7) Si las células no emigran y persisten en la base de la lengua, al crecer pueden constituir un tiroides lingual que puede llegar a funcionar como un tiroides normal y descubrirse cuando el niño tiene 6 ó 7 años, momento en que se advierte el bultito en la parte de atrás de la lengua (6) Si las células emigran parcialmente puede presentarse el tiroides sublingual que habitualmente esta en la parte superior del cuello (Figura No. 3) (11)

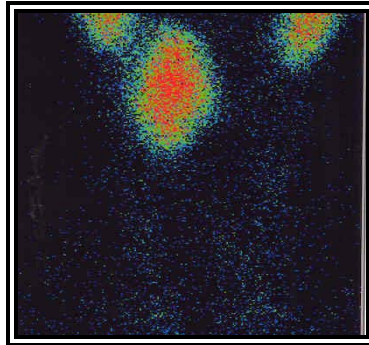


FIGURA No. 3
TIROIDES ECTOPICO
(en la parte de arriba se observan las glándulas salivares submaxilares)

La glándula aparece a los 30 días del desarrollo del embrión. Entre la 11^a y 12^a semana de gestación el tiroides ya concentra yodo y es el momento en el cual empieza a funcionar como una glándula endocrina importante (5,8,10)

2.2 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

La tiroides es un órgano situado en la parte anterior del cuello, abrazando la tráquea, revestida de una cápsula de tejido conjuntivo. Inmediatamente por debajo de la manzana de Adán (o cartílago cricoides de la laringe) y por encima del esternón. Su nombre se deriva de una palabra griega que significa escudo, probablemente por la forma del cartílago tiroides que se encuentra encima de ella. (Figura No. 4) (2,3)

Este órgano tiene una coloración rosa-parda, mide unos 6-7 cm. de ancho y 4 cm. de alto, pesa aproximadamente 20-30 g, dependiendo de la edad o del sexo y además del contenido de yodo en la dieta. (2,1)

Su tamaño se determina por ecografía. Los lóbulos miden 55 Mm. de diámetro longitudinal y 15 Mm. de grosor. El conocer las dimensiones, es importante, ya que esto es lo que nos va a decir si realmente está aumentando o no y sobre todo como evoluciona con el tiempo cuando se administra un tratamiento para que su tamaño se estabilice o para que se reduzca, en los casos en que ello es posible (1,2,3)

La situación de la glándula y sobre todo las estructuras que la rodean tienen gran importancia en caso de intervención quirúrgica. En primer lugar hay que considerar que incluidas en su cara posterior, están unas pequeñas glándulas que participan en el metabolismo del calcio y que son las glándulas paratiroides. Hay cuatro, dos en cada lado, y el cirujano cuando hace una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total tiende a respetarlas; junto también pasa el nervio recurrente laríngeo que enerva las cuerdas vocales. Si en una intervención se secciona este nervio el paciente puede quedar con una ronquera permanente. (4,7)

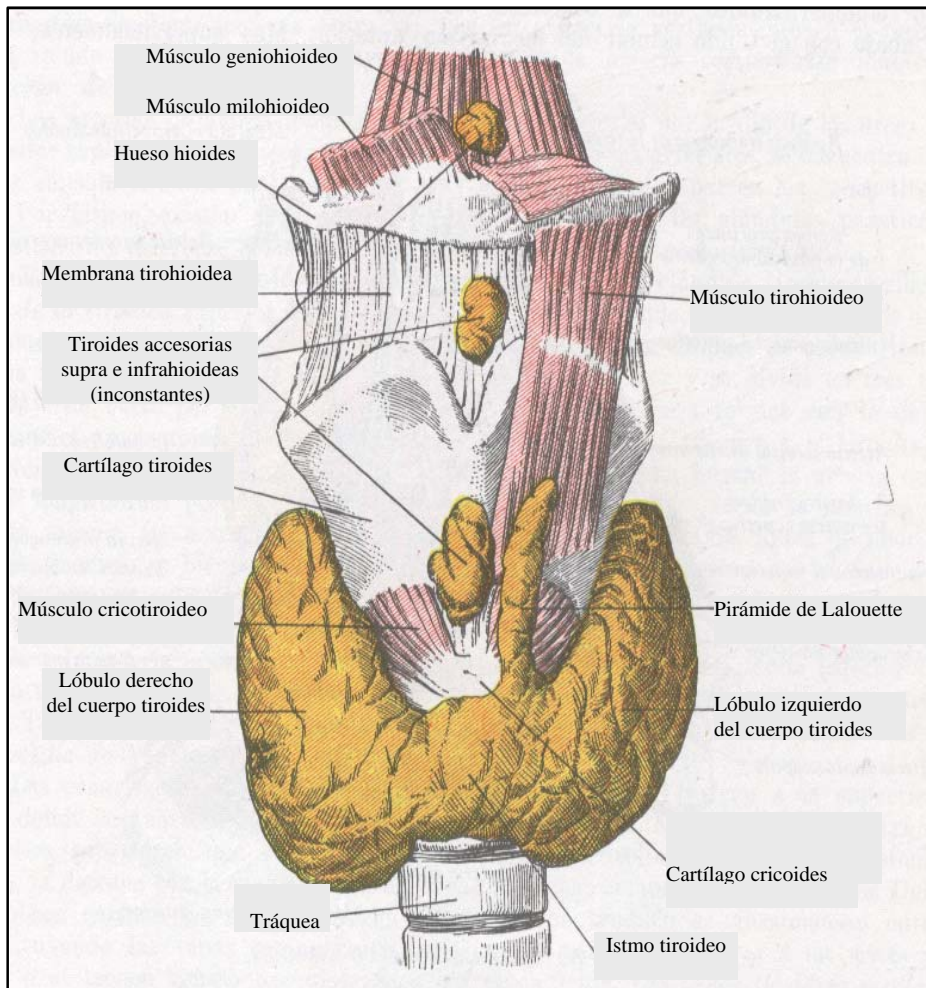


FIGURA No. 4
LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula está envainada en tejido fibroso que rodea también a la tráquea y el esófago. Esta vaina es la vaina visceral, dependencia de la aponeurosis cervical; por delante del tiroides se encuentran los músculos infrahioideos los cuales cubren la glándula por completo. (2,4)

Su irrigación se debe a las arterias; superior e inferior que nacen de la carótida externa y de la subclavia, respectivamente. La sangre deja la glándula por las venas tiroideas superior y media que confluyen con las venas lingual y facial para formar el tronco tirolinguofacial, que desemboca directamente en la yugular interna. Las venas tiroideas interiores descienden y confluyen en el tronco braquiocefálico izquierdo. (2,5,7)

La glándula tiroides tiene un flujo sanguíneo que ha sido estimado entre 4 y 6 ml/min/g de tejido, lo que equivale al doble del flujo sanguíneo renal. En condiciones de gran crecimiento o hiperplasia tiroidea este flujo aumenta de tal manera que logra producir turbulencias en el flujo de la región anterior del cuello. (7)

La innervación del tiroides incluye componentes adrenergicos y colinergicos, cuya función es regular el flujo arterial a la glándula. (7,4)

2.3 HISTOLOGÍA

La glándula está fuertemente vascularizada. Envuelta en una fina cápsula de tejido conectivo fibroelástico, que a su vez está rodeada por una capa aponeurótica externa, que es parte de la aponeurosis pretraqueal. La cápsula emite unos finos tabiques fibrosos en los cuales viajan los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, al interior del tiroides. Estos tabiques dividen el parénquima tiroideo en lóbulos. Estos lóbulos a su vez están compuestos por unidades estructurales esféricas llamadas folículos tiroideos. Son esencialmente compartimentos de almacenamiento. Sus paredes están formadas por células foliculares de tipo cúbico simple. (2,5)

La unidad funcional de la glándula es *el folículo tiroideo* que está formado por un epitelio cuboidal dispuesto como sacos esferoidales con un lumen que contiene el coloide. El coloide está compuesto por una glicoproteína yodada llamada tiroglobulina, es una proteína acidófila, por lo tanto los folículos tiroideos se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS), estos se disponen de forma compacta, dentro de una fina trama de fibras reticulares, que incorporan también un extenso lecho capilar. Entre las paredes del folículo existen unas células aisladas, que son las células parafoliculares, o células C. Estas segregan calcitonina, hormona hipercalcemiente (figura No. 5) (2,4,15)

Cuando la glándula está poco activa (ejemplo, hipotiroidismo por déficit de yodo), los folículos se agrandan, aumenta el contenido de coloide y las células foliculares se hacen aplanadas con escaso citoplasma. Al contrario, si la glándula está activa las células foliculares son altas y columnares y puede observarse gotas de coloide dentro de algunas de ellas a la microscopia de luz (3, 12)

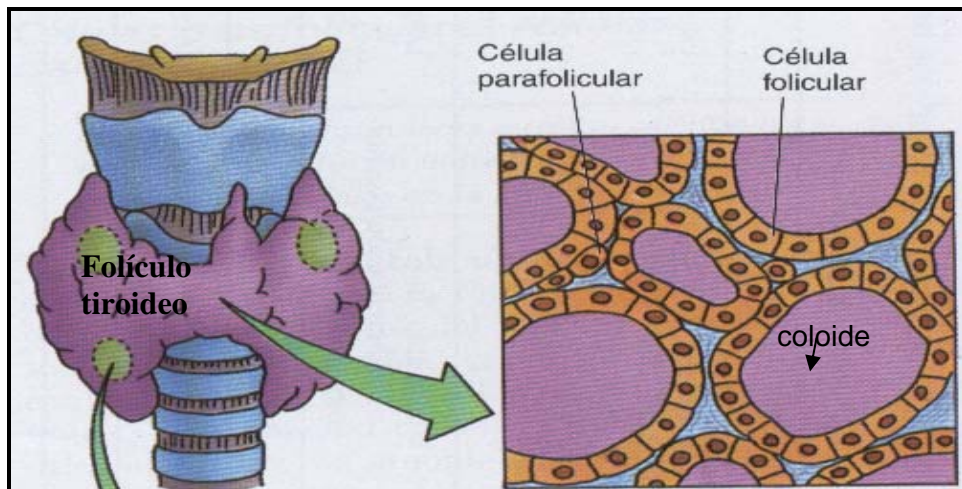


FIGURA No. 5
Histología del folículo tiroideo

2.4 CITOLOGÍA.

En una punción en un tiroides no patológico, se encuentran elementos variados del folículo tiroideo por ser la estructura morfofuncional de la glándula, principalmente encontraremos:

A) Células foliculares: son células cúbicas que se disponen formando un epitelio de una sola hilera. Sus núcleos son redondeados, más o menos centrales. La altura de los mismos varía según el momento funcional en que se encuentre el tiroides. (3,7)

B) Sustancia coloide: Es el contenido del folículo, segregado por las células foliculares.

C) Células parafoliculares ó células C: son células que se encuentran en los espacios interfoliculares. Su tamaño es superior al de las células foliculares. Su citoplasma es grande, de coloración eosinófila. Frecuentemente presentan granulaciones basófilas. Estas células se encargan de la producción de calcitonina.

La estructura tiroidea varía mucho a lo largo de la vida por eso en cada momento el frotis presenta proporciones distintas en cuanto al predominio de uno u otro elemento:

En el nacimiento: Destaca la escasa cantidad de coloide frente a las células foliculares.

En la vejez: Las glándulas se van atrofiando y disminuye de tamaño, por lo que encontramos una disminución del número de células foliculares, de sustancia coloide y en contraposición un característico aumento de células fibrosas(tipo fibroblastos), ya que es el tejido fibroso el que va a ir sustituyendo al parénquima normal del órgano.

En la pubertad y embarazo: La glándula sufre una hiperplasia fisiológica, ya que el organismo tiene unas necesidades energéticas superiores a las normales. Por tanto en los frotis encontraremos un aumento del componente epitelial, es decir, de células foliculares, frente a la sustancia coloide que se encontraría disminuida. En el embarazo esta hiperplasia va disminuyendo hasta el momento del parto, y recobra la normalidad durante la lactancia. (3,7)

2.5 REGULACIÓN DE LA GLÁNDULA.

La actividad tiroidea está bajo control de la adenohipófisis y ésta a su vez, por el hipotálamo.(13) El hipotálamo es la parte del cerebro que está ubicada por debajo del tercer ventrículo y directamente por encima de la hipófisis. En el interior del hipotálamo hay neuronas especializadas que se denominan células neurosecretoras y producen neuropéptidos estimulantes e inhibidores (hormonas) La principal función de los neuropéptidos es modificar la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. (4,37)

La glándula hipófisis está conectada con el hipotálamo por el infundíbulo o tallo de la hipófisis. A través de dicha estructura los neuropéptidos procedentes del hipotálamo migran hacia la hipófisis a través de la circulación portal hipotálamo-hipófisis. (15,42)

La hipófisis sobresale de la superficie inferior del cerebro y reside en una depresión del hueso esfenoides que se denomina silla turca, se divide en dos lóbulos principales: hipófisis posterior o neurohipófisis que almacena dos hormonas importantes: Hormona antidiurética(también denominada vasopresina) y oxitocina.

La adenohipófisis o hipófisis anterior sintetiza seis hormonas: Hormona de crecimiento (GH), Adrenocorticotropina (ACTH), Prolactina (PRL), Hormona folículo estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Hormona Estimulante de Melanocitos (MSH) y por último la Hormona Estimulante de la tiroides (TSH) o Tirotropina. Esta última es la principal reguladora de la función tiroidea, que a su vez estimula su secreción por el factor hipotalámico TRH (11,38,65,77)

TRH es la principal hormona hipotalámica descubierta por Schall y Guillen en 1970. Es un tripéptido neutro, consta de ácido piroglutámico, histidina y prolamina (L-2 pirrolin, 5-L histidin, L-prolina) (80)

El mecanismo de control primario se inicia en el hipotálamo, que secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que también se conoce como factor liberador de la hormona estimuladora de la tiroides, la cual se une a receptores de membrana específicos sobre la hipófisis para estimular la síntesis y secreción de TSH.

La hormona TSH (hormona estimulante de la tiroides) es una glucoproteína que consta de dos subunidades alfa y beta, posee una vida media de 60 min. Y es degradada e su mayor parte por el riñón y en menor proporción por el hígado, tiene un peso molecular de 28 300 D, tiene 211 residuos de aminoácidos, más hexosas y ácido siálico. Se enlaza con los receptores y activa adenilato ciclasa en las membranas de las células de la glándula tiroides, con el incremento resultante de AMPc intracelular produce los cambios en la función tiroidea, aumentando la producción de las hormonas tiroideas. (9,19,35,65,78)

Un efecto inhibitorio de las hormonas tiroideas es la reducción de los receptores a la TRH en la adenohipófisis, lo que provoca una disminución de la efectividad biológica en una concentración dada de TRH, repercutiendo esto en una reducción de la síntesis de TSH y está a su vez de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) es decir, las hormonas ejercen control negativo y positivo sobre la secrecion de TSH.

(Mecanismo de retroalimentación negativa de las hormonas), disminuyendo o aumentando la secreción de está, modulándose así la biosíntesis hormonal de Tiroxina y Triyodotironina en la glándula tiroides (Figura No. 6) (7,11,19,35)

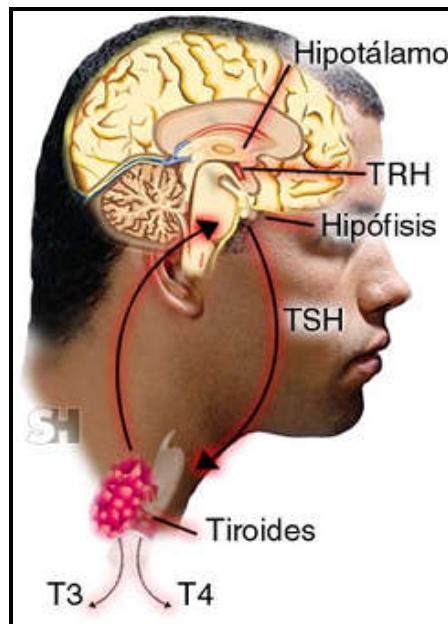


FIGURA No. 6

Mecanismo de retroalimentación negativa de la producción de hormonas tiroideas

2.6 PATOLOGÍA.

Dentro de la patología del tiroides encontramos tres grandes grupos:

2.6.1. BOCIOS

A) BOCIOS ATÓXICOS:

Dentro de ellos incluimos las hiperplasias de tiroides que no son de etiología inflamatoria o neoplásica. Existen dos formas, el bocio coloide y el bocio nodular.

i) Bocio Coloide:

Determina un aumento difuso del tamaño del tiroides. Esta relacionado con la falta de yodo.

ii) Bocio Nodular:

Consiste en una hiperplasia localizada que puede ser primitiva o como complicación de un bocio difuso.

B) BOCIOS TÓXICOS:

Clínicamente se manifiestan por hipertiroidismo asociado a bocio difuso y exoftalmia.

i) Bocio Hipotiroideo:

Se caracteriza por la deficiente actividad del tiroides que determina una estimulación tirotrópica intensa que da lugar a la formación de bocios nodulares.

C) TIROIDITIS:

i) Tiroiditis Subaguda:

Afecta principalmente a mujeres, se puede presentar en cualquier edad, pero lo hace con mayor incidencia a partir de los cuarenta años.

ii) Tiroiditis linfoide crónica:

Aparecen casi exclusivamente en mujeres y se presentan frecuentemente alrededor de los cuarenta años.

ii) Tiroiditis Leñosa:

Es un tipo poco frecuente de tiroiditis que se caracteriza por la destrucción del parénquima con pérdida del patrón folicular y la sustitución por tejido fibroso e invasión linfocitaria.

2.6.2. TUMORES:

A) ADENOMA FOLICULAR:

Tumoración benigna que se presenta generalmente aislado.

B) CARCINOMA FOLICULAR:

Aparece en cualquier edad de la vida. Frecuentemente es secundario al bocio.

C) ONCOCITOMA:

Este tumor toma su nombre de la transformación que sufren las células tiroideas.

D) CARCINOMA PAPILAR:

Es el tipo más frecuente de cáncer y afecta principalmente a mujeres.

E) CARCINOMA MEDULAR:

Se trata de un tumor de las células parafoliculares. El tumor aparece con frecuencia en edades medias, su crecimiento es relativamente lento. Puede ir acompañado de alteraciones del metabolismo del calcio.

Es necesario recordar que las enfermedades tiroideas se manifiestan de dos formas: por una alteración (exceso o defecto) de la secreción hormonal y por un aumento del tamaño de la glándula, de forma independiente o conjunta.

La secreción disminuida de la hormona origina hipotiroidismo (o mixedema), caracterizado por disminución del gasto calórico y enlentecimiento del metabolismo. La secreción excesiva produce un estado de aumento del metabolismo y otros síntomas que se denominan hipertiroidismo. (o tiroxicosis)

El aumento del tamaño de la glándula puede ser generalizado o focal. Si es generalizado será un bocio. Si es focal puede crecer formando un nódulo, adoptando características de benignidad o malignidad.

3. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

3.1. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Este proceso consiste en los siguientes eventos:

- a) Ingesta y absorción de yodo
- b) Captación de yodo por la célula folicular
- c) Activación de yoduros
- d) Yodinación de Tiroglobulina
- e) Acoplamiento de MIT y DIT para la síntesis de T3 y T4
- f) Liberación de T3 y T4

3.1.1. INGESTA Y ABSORCIÓN DE YODO

La glándula tiroides produce dos compuestos hormonales que tienen una característica única en el organismo y es que en su composición entra el yodo. Y esto es un hecho muy importante, porque si el organismo no dispone de yodo la tiroides no puede producir hormonas. Podemos vivir con un número limitado de elementos, podemos vivir sin níquel, sin cadmio y sin muchísimas otras cosas, pero no podemos vivir sin yodo. (5,10,15) La cantidad de yodo necesaria para el organismo es de: (Tabla No. 1) (15)

Edad (años)	Microgramos de yodo al día
Prematuros	90
0-6	90
7-12	120
adultos	80-200
embarazo	200-400

TABLA No. 1
Cantidad de yodo necesaria para el organismo

La cantidad necesaria de yodo para el organismo es la que normalmente se ingiere en la dieta, principalmente al consumir sal yodada (con un contenido en yodo de 75 mg / Kg de sal).

La tiroides posee una gran capacidad para captar, concentrar y almacenar yodo del organismo, (35,56) así se caracteriza químicamente por su elevado contenido en yodo, que asciende a 2 mg de yodo/g de peso seco de tiroides. La concentración de yodo tiroideo se encuentra como I⁻ (yoduro) (12,2,67) El yoduro proviene de la dieta, diariamente se consumen aproximadamente 250 microgramos, aunque el consumo puede ser mayor debido a la ingesta de pescados, mariscos, sal yodatada y yodatos de la fabricación del pan. El yodo es

absorbido por la mucosa intestinal hacia la circulación de la vena porta. Aproximadamente 50 microgramos son utilizados para sintetizar hormonas tiroideas y los restantes 200 microgramos son excretados por los riñones en la orina. Encontrándose previamente en otros tejidos como son: intestino, glándulas salivales, hígado y sangre. (12,45,67,89)

Por lo tanto el yodo circula en el plasma en dos formas:

- a) como constituyente de las hormonas tiroideas
- b) como yoduro I⁻

3.1.2 CAPTACIÓN DE YODO

La relación proporción yoduro en tejido y en sangre es respectivamente 20:1 (75) esto significa que un mecanismo de transporte activo debe bombear los iones de yoduro de sangre hacia la tiroides, el bombeo está ligado o acoplado a una Na⁺ K⁺ ATPasa. (5,45,89) Está es una enzima cuya síntesis se activa por la hormona TSH y que se encuentra en la membrana basal de la célula folicular de tiroides y la cual funciona como bomba de yoduro. La bomba controla la excreción y retención del sodio, de tal manera que saca de la célula 3 Na⁺ y mete 2 K⁺ y el yoduro se introduce por un proceso de transporte activo. (8,12,86)

3.1.3 ACTIVACION DE YODUROS

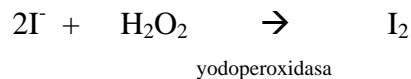
Una vez en el interior de la célula, el yoduro es oxidado mediante un proceso enzimático que requiere peroxidasa tiroidea y peróxido de hidrógeno.

La enzima implicada en la yodinación es la peroxidasa y se encuentra dentro de vesículas junto con la tiroglobulina que es el sustrato, (yodoproteína de la glándula tiroides, glicoproteína que posee subunidades proteicas de 330 Kd y que posee un gran número de tirosinas y 150 residuos de tirosilo factibles de ser yodados).

No es activa hasta que es desplazada a la superficie apical de la célula folicular. La enzima oxida yoduro I⁻ a I₂ activo en presencia de peróxido de hidrógeno como aceptor de electrones.

Por lo tanto la primera etapa de la biosíntesis de las hormonas tiroideas es el transporte de yoduros del líquido extracelular a los folículos tiroideos por medio de un transporte activo a través de un mecanismo denominado bomba o trampa de yoduros. Una vez dentro de la célula folicular, el yoduro debe ser oxidado, a esta se le conoce como activación de los yoduros. (89)

La reacción que ocurre es:



3.1.4 YODINACION DE TIROGLOBULINA

Esta etapa de la biosíntesis se caracteriza porque el I “activo” (yoduro oxidado) es incorporado espontáneamente dentro del anillo tirosilo de los residuos de tirosina que posee la tiroglobulina que se localiza en el coloide de la célula folicular. (8,45,89)

PASO 1: Síntesis de Monoyodotironina:

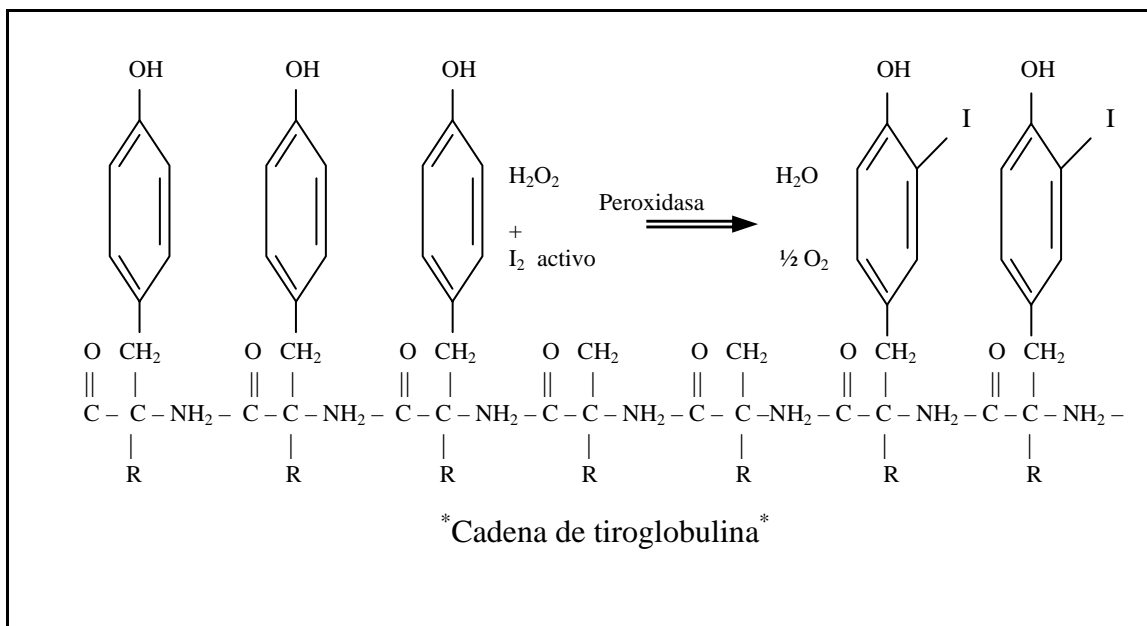


FIGURA No. 7

Yodinación en la posición del anillo fenólico del radical tirosilo para formarse monoyodo tirosilo (MIT). La peroxidasa se encuentra en la membrana apical de la célula folicular tiroidea, de manera que reacciona con la tiroglobulina (coloidal) y con I y H_2O_2 que están en el citoplasma cercano a membrana apical.

Paso 2: Síntesis de Diyodotirosina

Las monoyodotironinas se yodinan en la posición 5 del anillo fenólico, bajo las mismas condiciones para formar diyodotirosina.

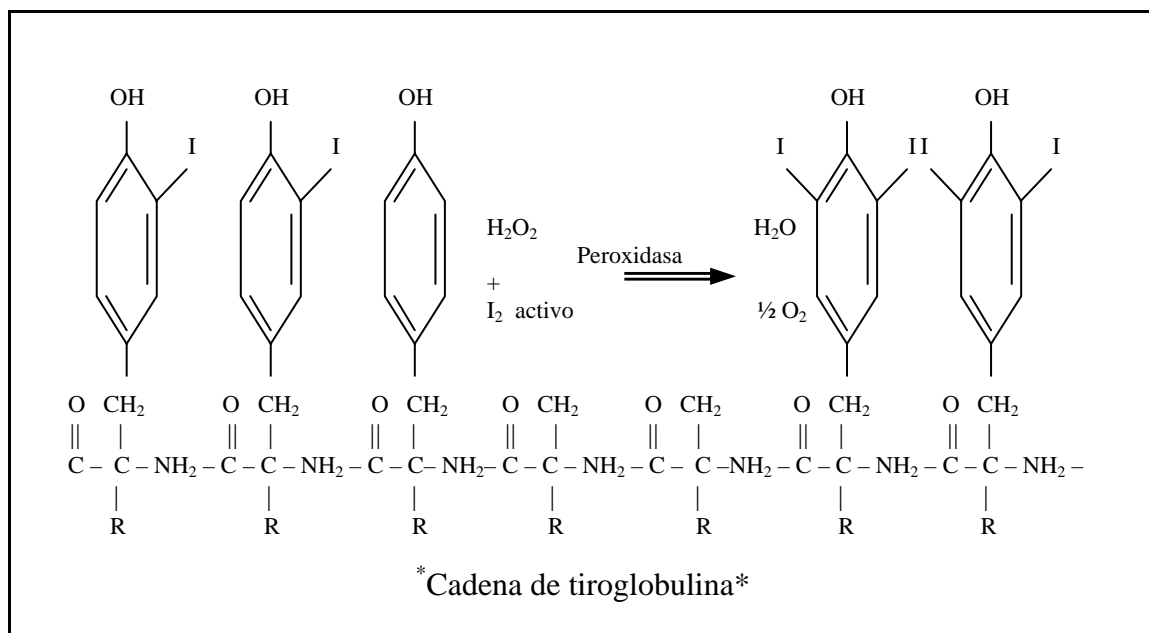


FIGURA No. 8
Yodinación en la posición 5 del anillo fenólico.

La yodinación de los residuos tirosilo en las posiciones 3 y 5 del radical da como producto la diyodotirosina (DIT), in vivo existe la evidencia de que la organificación es facilitada por la peroxidasa)

3.1.5 ACOPLAMIENTO DE MONOYODOTIROSINA Y DIYODOTIROSINA (5,22,46)

PASO 3: Reacción de acoplamiento.

Oxidación y condensación de MIT y DIT para formar las yodotironinas T3 y T4. Esta reacción es catalizada por la misma enzima peroxidasa. Este paso representa un acoplamiento enzimático de dos moléculas de yodotirosina. (12,23,34,65,69)

1. Síntesis de T4 (tiroxina) Si se acoplan dos moléculas de DIT, se forma T4.

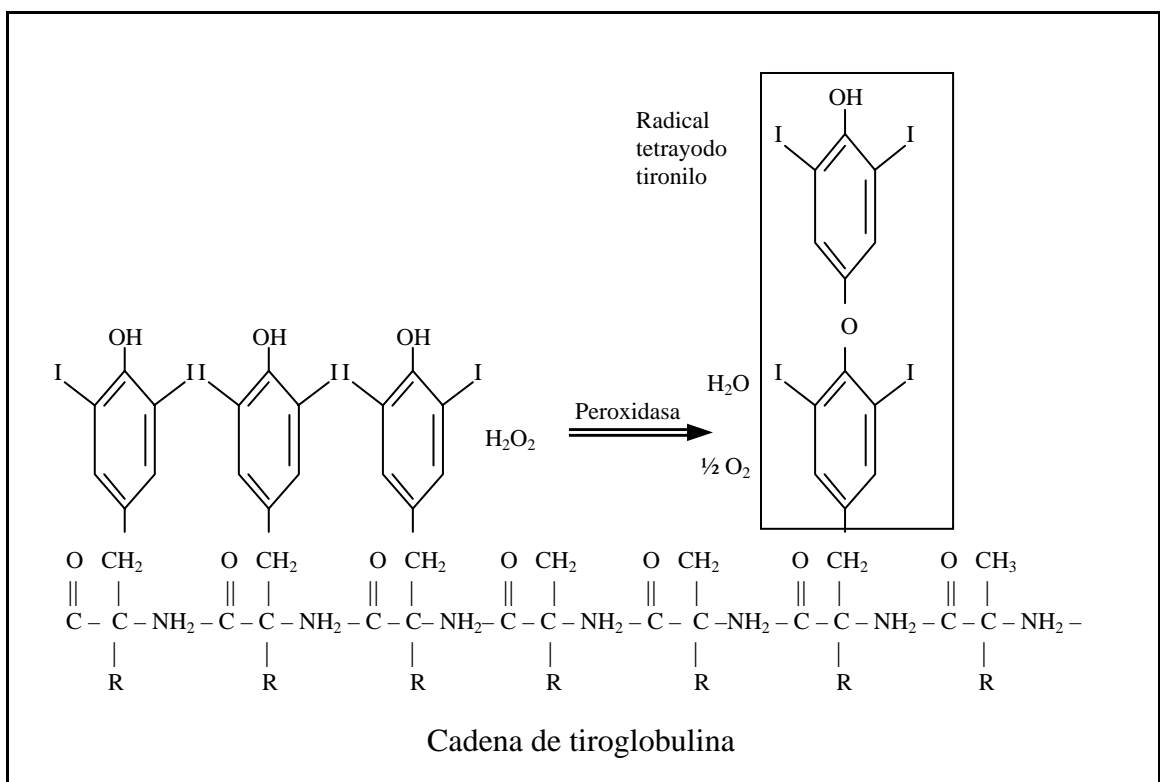


Figura No. 9
Acoplamiento de dos moléculas de DIT.

Se ha demostrado que de la tiroglobulina que posee aproximadamente 140 tirosinas como residuos tirosilos, 25 de ellos son yodinados y solo 2-5 de los yodados son acoplados para formar T3 y T4. Así también se establece que hay de 4 – 10 veces más T4 que T3.

2. Síntesis de T3 (triyodotironina) Si se acoplan dos moléculas, una de DIT y otra de MIT se forma Triyodotironina (T3) (89,116)

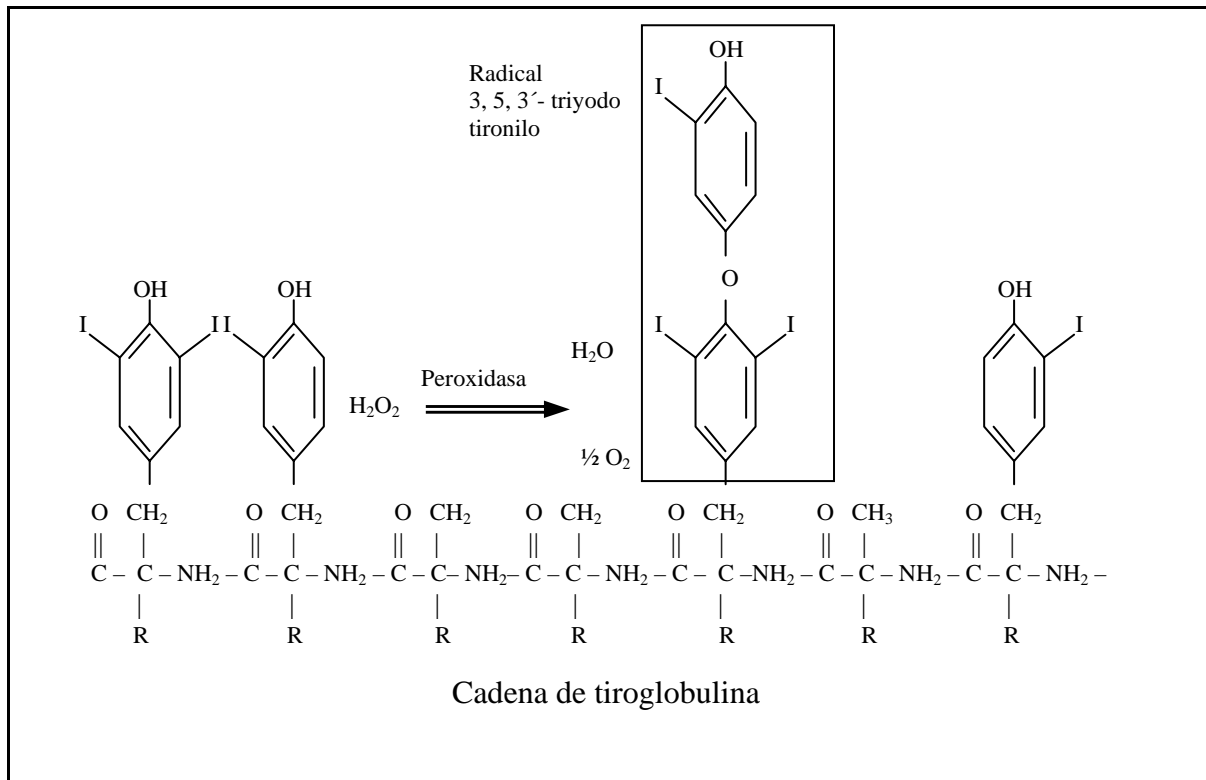


FIGURA No. 10
Acoplamiento de una molécula DIT y otra MIT

Es conveniente señalar que uno de los residuos de tirosilo (yodados), después del acoplamiento queda como alanina, y la posibilidad de síntesis de T3 o RT3 (TRIYODOTIRONINA INVERSA O 3,3', 5' – TRIYODOTIRONINA) es la misma aún cuando se señala que RT3 no es activa y que circulan en sangre ambas y T4.

3.1.6 LIBERACIÓN DE LAS HORMONAS TRIYODOTIRONINA (T3) Y TIROXINA (T4)

La tiroglobulina que tiene los residuos de T3, T4, MIT, DIT (entre otros residuos de aminoácidos), es removida del coloide folicular mediante el proceso de endocitosis e ingresan a la célula folicular. (8,45,57,90)

Las vesículas endocíticas (que contienen tiroglobulina) se fusionan con los lisosomas para formar un endolisosoma; de esta forma las proteasas lisosomales actúan sobre la tiroglobulina, degradándola hasta aminoácidos; liberándose también T3, T4, MIT, DIT y RT3 (6,8,45) MIT, DIT son desyodinadas o desyodadas (por una desyodasa específica) y el I se reutiliza. Los aminoácidos son reciclados o

metabolizados dependiendo de las necesidades de la célula, T3 y T4 libres difunden hacia la sangre enlazadas a 3 proteínas plasmáticas: (6,12,45,67,88,110)

GLOBULINA FIJADORA DE TIROXINA. Proteína que se enlaza un 70% de T4 y la que mantiene una unión lábil con T3.

PREALBUMINA FIJADORA DE TIROXINA (TBPA) o TRANSFERRINA. Enlaza al 20% de la T4 liberada

ALBUMINA FIJADORA DE TIROXINA (TBA). Enlaza al 10% de T4 liberada mediante una unión lábil. (45)

Estas uniones con proteínas, ayudan a la dispersión de estas hormonas en el plasma para que sean distribuidas a varias células.

De estas dos hormonas se ha establecido (45,89)

HORMONAS	TIROXINA (T4)	TRIIODOTIRONINA (T3)
Reserva extratiroidea	500ug	100 ug
Actividad relativa	100	500-1000
Vida media	7 – 10 d	2 – 4 d
Recambio 24 hrs.	80ug	50ug
Entrada a la célula	Lenta, difícil	Rápida, fácil

TABLA No. 2
Características generales de las hormonas tiroideas T3 y T4

A pesar de que se producen ambas hormonas T4 se convierte a T3. En el proceso degradativo de tiroxina varios datos apoyan la importancia de esta conversión, ya que: (18,23,45)

- a) En todos los sistemas estudiados T3 es más potente que T4.
- b) Los receptores nucleares para las hormonas tiroideas prefieren T3 a T4.

En general se asume que T3 es responsable de la actividad biológica de las hormonas tiroideas y que T4 es una prehormona. La conversión de T3 a T4 se lleva a cabo en tejidos periféricos que disponen de una desyodinasas (desyodasa) de yodotironina. Por lo tanto T3 posee un mecanismo de acción en células blanco altamente específico (3 ,4, 10)

La glándula tiroides influye en todas las áreas del organismo con excepción de ella misma y del encéfalo, bazo, testículos y útero adultos. Por tal motivo los tejidos u órganos “blanco” están distribuidos básicamente en todo el organismo. (2) Esta glándula conserva el metabolismo de los tejidos a un grado óptimo para la realización de sus funciones normales. Estimula el consumo de oxígeno de la mayoría de las células del organismo, ayuda a regular el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, y es necesario para el crecimiento y la maduración normales. (4,5)

3.2. ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

El efecto general de las hormonas tiroideas es incrementar globalmente la transcripción de gran número de genes, cuyo resultado se traduce en una activación generalizada del funcionamiento del organismo. A través del aumento de síntesis de proteínas (traducción) con función específica y metabólica.

Las hormonas biológicamente activas producidas por las células epiteliales foliculares del tiroides se llaman triyodotironina (3,3', 5- L-triyodotironina) (o simplemente T3) y tiroxina (3,3', 5,5'-L-tetrayodotironina) o (T4) (figura No. 10) (5,16)

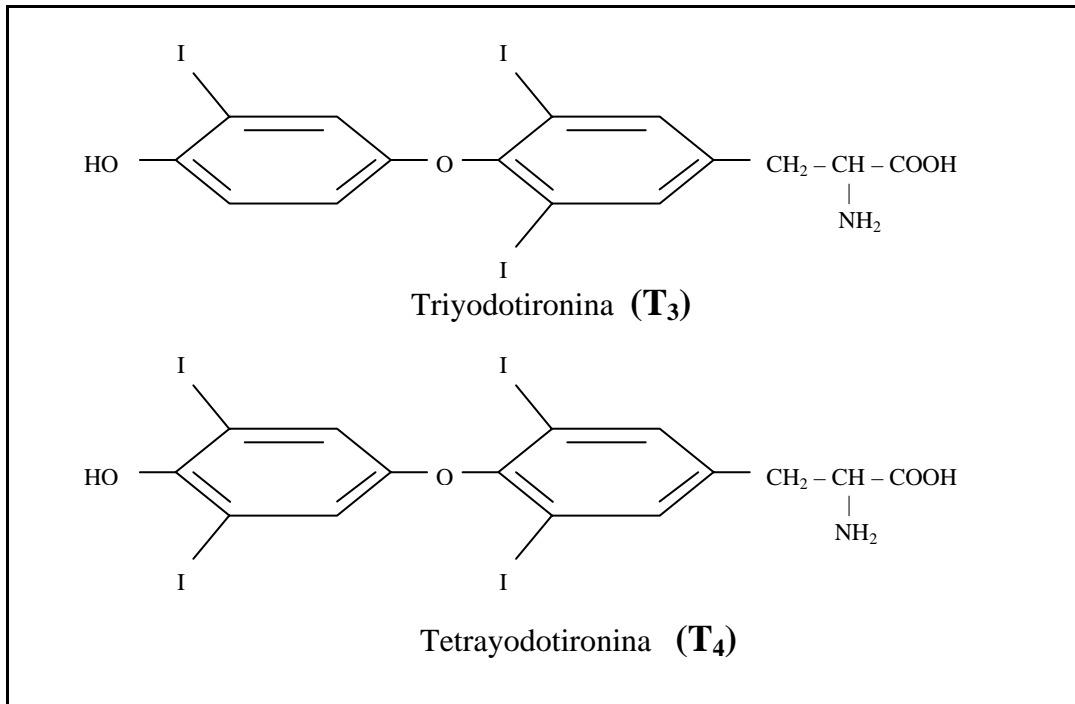


FIGURA No. 10
Estructura MOLECULAR de triyodotironina y tetrayodotironina

Las hormonas tiroideas son necesarias para la producción de todas las formas de ácido ribonucleico (RNA) y su presencia estimula la producción de ribosomas y la síntesis proteica. También promueven la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de la mayoría de las células. En el cerebro su ausencia causa retardo en la diferenciación celular y disminución en el número de neuronas y células glial. Aparentemente no influyen en el crecimiento esquelético fetal, como lo demuestra el hecho de que pacientes sin tiroides tengan talla de nacimiento normal. Sin embargo, son indispensables en el crecimiento y desarrollo postnatal, actuando en los cartílagos de crecimiento a través de su influencia en el metabolismo y síntesis de mucopolisacáridos y mediante la incorporación de calcio en el frente de osificación del cartílago.

La función principal de la glándula tiroides es controlar el ritmo de las reacciones químicas dentro de las células del cuerpo (índice metabólico) A través de las reacciones bioquímicas intracelulares que generan energía, las hormonas tiroideas controlan la velocidad de funcionamiento de la mayoría de los órganos del cuerpo, como el corazón, el intestino y los músculos; además de estimular procesos vitales en todo el organismo e influir en la maduración y desarrollo de los tejidos, así como en las funciones mentales, cardíacas, respiratorias, sexuales y reproductivas. Las hormonas tiroideas son esenciales en el metabolismo de nutrientes y los iones inorgánicos, y para el estímulo de crecimiento y desarrollo de varios tejidos en los

períodos críticos incluso en el sistema nervioso central y esquelético, siendo indispensables para el correcto desarrollo del cerebro y función mental durante la infancia. (15,16)

3.2.1 EFECTOS METABÓLICOS DE LA HORMONA TIROIDEA

3.2.1.1. Efectos metabólicos de Triyodotironina:

La triyodotironina aumenta las actividades metabólicas de casi todos los tejidos corporales que a continuación se describen:

- a) En las mitocondrias, cuando se administra T3 (triyodotironina) a un animal de experimentación en la mayor parte de las células del organismo aumentan tanto en tamaño como en número, esto es incrementando la fase de fosforilación de trifosfato de adenosina (ATP) y proporcionar energía a la función celular. (34,48)
- b) Las hormonas tiroideas por ser hidrofóbicas se difunden con facilidad a través de la membrana celular para unirse con sus receptores intracelulares de alta afinidad. En la membrana celular T3 favorece el transporte activo de iones, una de las enzimas que aumentan en respuesta a la hormona tiroidea es la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPasa, a la cual hace aumentar a su vez la velocidad de transporte de Na^+ y K^+ a través de las membranas celulares de algunos tejidos. También se ha registrado al nivel de membrana que T3 facilita el mecanismo de transporte de glucosa y aminoácidos por medio de un mecanismo de transporte activo independiente de los efectos nucleares de T3. (9)
- c) La hormona tiroidea también hace que en las membranas celulares permita el escape de los iones Na^+ , lo que activa aún más la bomba Na, K-ATPasa y aumenta la producción de calor.
- d) Dado que este proceso consume energía se aumenta la acción calorígenica en el organismo, se ha sugerido que este podría ser uno de los mecanismos por el que la hormona tiroidea aumenta el metabolismo basal corporal. (45,56)
- e) El consumo de oxígeno lo consiguen incrementando la actividad de ATPasa de Na-K (bomba de sodio) Primeramente en tejidos a los cuales corresponde el consumo basal de O_2 (hígado, riñón, corazón y músculo esquelético) La actividad aumentada de Na-K-ATPasa es secundaria al incremento de síntesis de esta enzima; por lo tanto el aumento del consumo de O_2 probablemente guarde relación con la unión nuclear de la hormona tiroidea. (45)

3.2.1.2. Efectos intracelulares de T3:

Existen proteínas citoplasmáticas que tienen poca afinidad y mucha capacidad de captación, fijan T3 en citosol. Estas proteínas fijadoras no son necesarias para transportar T3 al interior del núcleo, T3 penetra en el núcleo en forma libre. (10)

Ya en el interior de la célula T3 penetra al núcleo y se une a receptores nucleares. La tiroxina también puede unirse a este receptor, pero no lo hace tan ávidamente como T3 y en muchos órganos gran parte de T4 es convertida a T3 en el citoplasma por la enzima II-5-desyodasa , cuya afinidad puede influir en la saturación de los receptores nucleares de T3, al convertir a T4 en T3. La triyodotironina se une a proteínas (no histonas) la cromatina, actuando sobre DNA para aumentar la síntesis de RNAr, RNAt y RNAm. El RNAm dicta la formación de las proteínas en los ribosomas y éstas actúan como enzimas que modifican la función celular.

Debe de haber toda una serie de proteínas participando en las acciones, ya que parece imposible, que un grupo aislado de enzimas pudiera producir los múltiples y variados efectos de las hormonas tiroideas. Dentro de éstas proteínas se encuentran:

Acido graso sintetasa

Glucosa- 6-P-deshidrogenasa
6-P-glucinato deshidrogenasa
Málico deshidrogenasa
Acil fosfatasa (eritrocítica)
Na-K-ATPasa
Ruta de biosíntesis del grupo hemo
Enzimas proteolíticas
Colágena
Hormona de crecimiento de pituitaria
Proteína fijadora a hormonas sexuales y esteroides
Alfa-glicerol fosfato mitocondrial

Por lo tanto, T3 se sabe que actúa sobre sus células blanco, al ser reconocida en diferentes orgánulos tales como: membrana celular, mitocondria, citoplasma y núcleo.

Entre las acciones más importantes de las hormonas tiroideas se pueden citar las siguientes: (10,11,15,16,18)

1. Desarrollo fetal: desarrollo del sistema nervioso central y periférico.
2. Activación del SNC.
3. Efecto cardiovascular: cronotrópico, inotrópico.
4. Efecto simpático: aumenta el número de receptores de catecolamina y amplifica la respuesta post-receptor.
5. Regula la respuesta de centros respiratorios a la hipoxia e hipercapnia.
6. Efecto hematopoyético: aumenta la eritropoyetina.
7. Efecto músculo-esquelético: metabolismo óseo / relajación muscular.
8. Efectos endocrinos: modula la liberación de diferentes hormonas, requerimientos de insulina, secreción de gonadotropinas.
9. Presentan una acción termorregulador
10. Estimulan la síntesis y degradación de proteínas
11. Actúan en la síntesis y degradación de las grasas.
12. Intervienen en la síntesis de glucógeno y utilización de glucosa
13. Son necesarias en la formación de vitamina A, a partir de los carotenos
14. Estimulan la movilidad intestinal
15. Participan en el desarrollo y erupción dental

En resumen las hormonas tiroideas intervienen prácticamente en la totalidad de las funciones orgánicas, activándolas y manteniendo el ritmo vital.

Actualmente se sabe que la más imperante de las funciones de las hormonas tiroideas es intervenir en forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central. (15,18,20)

3.2.2 HORMONAS TIROIDEAS EN SANGRE(45, 100, 119)

El organismo no utiliza directamente las hormonas que el tiroides produce. Utiliza las hormonas que se producen del fraccionamiento de la Tiroglobulina. Las hormonas tiroideas circulan unidas a proteínas plasmáticas. Sólo el 0,15% de T4 y 0,3% de la T3 sérica circulan en forma libre. Para indicar las hormonas T4 y T3 que circulan sin ligar, es decir, en su forma libre, las denominamos T4-Libre (T4L) y T3-Libre (T3L) Esta fracción mínima constituye las auténticas hormonas activas.

Algunas drogas pueden competir con las hormonas tiroideas en la unión a las proteínas séricas, elevando así la concentración de hormona tiroidea libre y haciendo que los mecanismos de control produzcan una disminución en la concentración hormonal total para volver al equilibrio anterior. Algunos ejemplos de estas drogas son: salicilatos, hidantoínas, algunos antiinflamatorios como el diclofenaco cuya estructura se parece a la de la yodotironina. Esto implica que para la medición de las concentraciones de hormona tiroidea en estas condiciones, debe considerarse necesariamente la medición de hormona libre para evitar la confusión por estos factores. (3,7,38)

Se dispone de métodos para valorar la T4 y la T3, pero debido a que la cuantía en sangre de estas hormonas es muy baja (del orden de microgramos y nanogramos) Su valoración de T4 y T3 mide la cantidad total de estas hormonas, tanto las ligadas como las libres, y no solo las formas activas. En la actualidad ya se puede cuantificar también la T4 Libre de forma rutinaria y la T3 Libre:

La determinación de la T4 total en suero:

La T4 total en suero se determina con mayor frecuencia mediante ensayo inmunométrico que utiliza marcado isotópico (IRMA) o no isotópico, como una enzima (ensayo inmunoenzimométrico [IEMA]), un fluoróforo (ensayo inmunofluorométrico [IFMA]) o un compuesto quimioluminiscente (ensayo inmunoquimioluminométrico [ICMA]). Los ensayos inmunométricos miden la T4 total, tanto la hormona ligada como la hormona libre, aunque casi toda la T4 está ligada a proteínas. Estos ensayos son sencillos, baratos y rápidos. La T4 total es una medida directa de la T4, no afectada por contaminación de yodo no ligado a la T4. No obstante, los cambios en los niveles de proteínas séricas transportadoras producen cambios correspondientes en la T4 total, aun cuando la T4 libre fisiológicamente activa no se modifique. Por tanto, un Paciente puede ser normal fisiológicamente pero tener un nivel anormal de T4 total en el suero.

Determinación directa de la T4 libre:

Dado que las hormonas tiroideas libres están disponibles para los tejidos periféricos, determinar directamente la T4 libre en el suero evita los peligros de la interpretación de los niveles de T4 total, que están influidos por el nivel de proteínas de fijación. Así, los niveles de T4 libre en suero diagnostican con más exactitud la función tiroidea verdadera que la T4 total. La determinación directa del nivel de T4 libre en suero se valora con mayor exactitud mediante diálisis de equilibrio, la cual es engorrosa, cara, técnicamente exigente y no está disponible en la mayoría de los laboratorios comerciales. Este método separa la hormona ligada de la libre. El parámetro estándar de la determinación de la T₄ libre en suero es la diálisis de equilibrio durante toda la noche del suero que contiene T4 - I 125; el porcentaje de T4 libre se calcula determinando las cuentas totales en el dializado divididas por la T4 - I 125 total añadida al suero y multiplicadas por la concentración de T4 total. Está disponible una versión simplificada en forma de reactivos listos para usar; la T4 libre se determina en el dializado mediante inmunoensayo.

Estimación indirecta de la T4 libre:

Estas determinaciones son fácilmente accesibles, son más sencillas y coinciden extremadamente bien con los métodos para medir directamente la T4 libre mencionados antes. Los métodos basados en índices requieren dos pruebas independientes, una que determina la T4 total en suero y otra que mide el cociente de fijación de la hormona tiroidea o la captación de resina de T3. El índice de T4 libre se calcula entonces utilizando las concentraciones de T4 total y de TBG, el cociente de fijación de hormona tiroidea o la captación de resina con T3. El índice es directamente proporcional al nivel de T₄ libre. Los métodos de inmunoensayo son estandarizados frente a una determinación directa de T4 libre mediante diálisis de equilibrio, por lo cual los resultados se expresan en unidades absolutas (ng/dl o pmol/l). Los dos métodos utilizados más comúnmente son un inmunoensayo en dos pasos y uno en un paso que utiliza un análogo de la T4. Estos ensayos no están completamente libres de la influencia de las proteínas de fijación o de sustancias presentes en el suero que puedan originar falsos aumentos o disminuciones de los niveles de T₄ libre.

Determinación de T3 total y T3 libre en suero:

Dado que la T3 está firmemente ligada a la TBG (aunque 10 veces menos que la T4), los niveles de T3 total sérica medidos por los mismos métodos descritos antes para la T4 total estarán influidos por las alteraciones en el nivel de TBG sérica y por los fármacos que afectan a la fijación a la TBG. Los niveles de T3 libre en el suero se determinan con los mismos métodos directo e indirecto descritos anteriormente para la T4.

Solo el 0.03% de la T4 que se mide es T4 libre con actividad hormonal. La T4 siempre se está convirtiendo en T3 y esto ocurre tanto en la tiroides como en la sangre, como en el ámbito intracelular. (35,50,55)

La glándula tiroides segrega T4/T3 en proporción aproximada de 4:1. Hoy conocemos que la T4 plasmática es necesaria para desyodarse en la neurona a T3 pero otros órganos diana como el músculo o el hepatocito necesitan disponer de T3 circulante como se ha expuesto anteriormente. La vida media en la circulación de la T4 es de alrededor de 5-7 días, mientras que de la T3 es solamente de 1-3 días y de la T3 reversa alrededor de 5 horas. La concentración plasmática de la T3 es alrededor del 2% de la T4 y la potencia relativa de la T3 es alrededor de 2 a 10 veces más activa que la T4 dependiendo del tipo de respuesta biológica que esté evaluando. A pesar de existir una mayor concentración de T4, el T3 es metabolizado en el cuerpo a una velocidad mayor. Las células del organismo no son capaces de captar la hormona unida a las proteínas transportadoras, por lo que las células sólo responden a la hormona tiroidea libre. (45)

3.3. FISIOLÓGÍA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del SNC, al igual que en el resto del organismo, son debidas a la interacción de la hormona tiroidea activa, T3, con receptores nucleares. (45,44)

3.3.1 MECANISMOS DE ACCION.

Las formas por las cuales las hormonas tiroideas ejercen sus efectos sobre las células, son:

. En primer lugar, las hormonas tiroideas aumentan el índice metabólico, promoviendo la formación de ciertas sustancias conocidas como enzimas, las cuales poseen un efecto directamente acelerador de las reacciones químicas de las células.

En segundo lugar, las hormonas tiroideas aumentan el número y la actividad de las mitocondrias de la célula. Las mitocondrias son los órganos celulares productores del “combustible” (ATP) que otros componentes de la célula necesitan para realizar diversos procesos metabólicos.

El modelo de acción de la hormona tiroidea acepta a T3 como la hormona primaria y una función principal de T4 como precursora de T3 por desyodinización.

Es necesario entender que la hormona activa, T3, proviene solamente en un 10 % de la secreción directa tiroidea, la mayor parte de los niveles circulantes de esta hormona son producidos por desyodación periférica de la T4 circulante, según las necesidades locales de cada tejido (35,40)

La membrana celular suele contener un sistema de transporte, T3 penetra probablemente por difusión; este sistema de transporte distingue entre enantiómeros de hormona tiroidea, y se registra una mayor afinidad por el isómero L-T3 que por el D-T3 ya que el primero tiene mayor actividad biológica (seis veces más que D-T3)

La hormona se unen a proteínas intracelulares citoplasmáticas, siendo transportada hasta el núcleo, atravesando la membrana nuclear, probablemente por transporte activo, aquí interactúa con los receptores nucleares.

Se ha propuesto que T3 en su célula actúa al nivel de receptores nucleares, es decir es fijada específicamente a una proteína receptora en el núcleo celular, originando alteraciones en la expresión de algunos genes.

En 1972 fueron identificados los sitios de fijación de T3 en los núcleos de la hipófisis y posteriormente en el hígado y riñón. Estos sitios constituyen un sistema de capacidad limitada para fijar T3 con gran afinidad. (45)

Posteriormente se demostró que estos lugares nucleares de fijación existen también en el corazón y cerebro, en concentraciones bajas en bazo, testículos.

En cuanto a los receptores hormonales se refiere, se conocen para estrógenos, progesterona, glucocorticoides, aldosterona, ácido retinoico, andrógenos y T3. Los receptores caen en tres familias:

- a) El grupo de glucocorticoides
- b) El grupo de estrógenos
- c) El grupo no esteroide aquí se encuentra el ácido retinoico y los receptores nucleares para T3 (incluye dos subtipos llamados alfa y beta). (18,45,67,90)

La caracterización bioquímica de los receptores tiroideos (TRs) revelan un peso molecular de aproximadamente 50 kdaltón con una afinidad de T3 de 10^{-10} M. Esta característica física es idéntica en diversos órganos de una misma especie como una rata y diferentes especies como trucha, pollo y hombre. (77) Por ello se ha comprobado que los receptores de la hormona tiroidea están unidos a las cadenas genéticas de ADN. (56,79)

Al unirse con la hormona tiroidea, los receptores se activan e inician el proceso de transcripción, entonces se forma un gran número de tipos diferentes de ARN mensajero, seguido en otros cuantos minutos y horas, por la traducción de ARN sobre los ribosomas citoplasmáticos para formar cientos de nuevos tipos de proteínas. Se ha comprobado que el receptor pertenece a una familia de proteínas no histonas firmemente unidas a la cromática que se unen con gran afinidad al ADN de doble hebra.

Estudios de la inducción de gen de transcripción. GH de rata por T3 sugieren que los receptores tiroideos (TRs) reconocen secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta T3 o TREs) en la región promotora del gen (45) Esta característica de los TRs es importante en los receptores de glucocorticoides, estrógenos, mineralocorticoides y progesterona (35) (figura No. 11) por lo que los dominios de enlace hormonal D-E-F (HBD) tienen la misma similitud. (45,103)

Sin embargo, la región más altamente conservada de las proteínas es el dominio C, el dominio de enlace del DNA (DBD) conteniendo aminoácidos básicos organizados dentro de estructuras como dos dedos por dos grupos de cuatro residuos de cisterna, coordinados por un átomo de zinc. (35,101) región denominada “dedos de zinc” que es el sitio que interactúa con el DNA nuclear (4, 79,110)

El acoplamiento de hormona tiroidea con el receptor es necesario para que éste atado al DNA, por lo que se va a unir a diferentes segmentos del DNA, por ello se inducen o reprimen la producción de diferentes productos génicos (enzimas) Lo que se sabe es que T3 actuará estimulando y activando la función transcripcional del receptor mejor que por estimulación del DNA. (44, 68) aunque esto no está totalmente dilucidado.

En conclusión, los Receptores tiroideos (TRs) tienen 3 propiedades (45,68,90)

- a) sitio de acción nuclear
- b) secuencia específica de reconocimiento
- c) habilidad para regular la transcripción

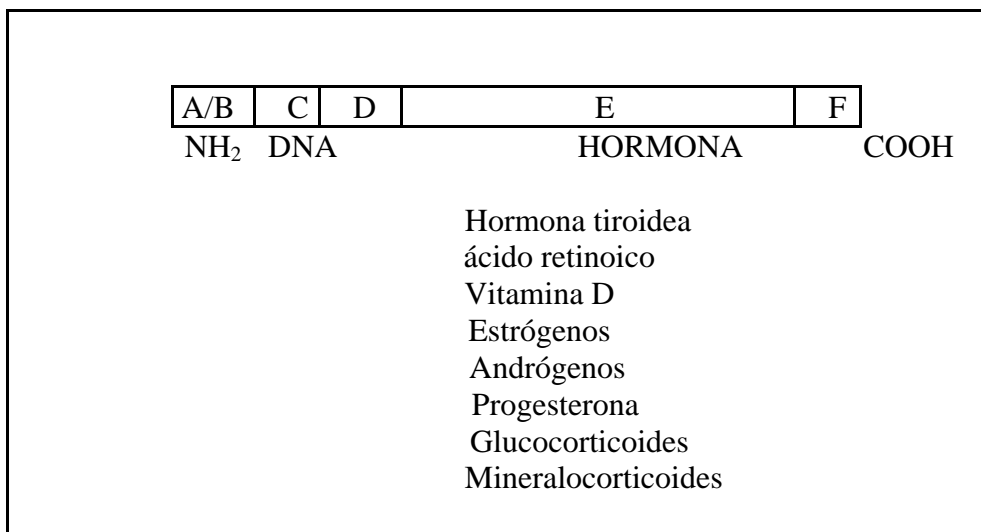


Figura No. 11
Superfamilia de receptores hormonales esteroideos/ tiroideos.

Prototipo del receptor hormonal nuclear. Los dominios están marcados de la A – F, el dominio C es el DBD. Los receptores indicados tienen estructuras similares.

Se reconocen 2 formas del receptor T3 denominadas alfa () y beta (). Que son a su vez productos de dos genes denominados T3 receptor- α (T3R α) y T3 receptor- β (T3R β) Estos dos genes, estan localizados en el genoma humano sobre distintos cromosomas:

Cromosoma 17 codifica para el gen .
Cromosoma 3 codifica para el gen .

Existen varias isoformas del receptor. Se originan de los mismos genes por un proceso llamado splicing alternativo. Y ambos genes originan varias proteínas. El gen TR codifica tres proteínas, denominadas TR 1, TRv 2 y TRv 3, que difieren en el extremo carboxilo.

3.3.2. ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES DE HORMONAS TIROIDEAS:

Los receptores de hormonas tiroideas (T3Rs) se caracterizan por un dominio ADN-obligatorio que contiene, un segmento carboxilo terminal que contiene el dominio ligando obligatorio y dominios de la transactivación, y un amino-Terminal distintivo cuya función permanece malamente definida.

La actividad del receptor depende de:

- interacciones con el DNA.
- unión del ligando
- interacción del receptor con otras proteínas (correguladoras)
-

Generalmente se cree que la naturaleza de estas interacciones constituye el mecanismo molecular por el que la hormona regula la expresión del gen.

- * La unión al DNA se localiza en la región C, de dedos de zinc, donde también se identifican dos subregiones, una que es capaz de reconocer la secuencia de nucleótidos (caja P) y otra que reconoce el espacio entre los hemisitios (caja D)
- * A estas secuencias del ADN sobre las que se une al receptor se les denomina genéricamente HRE (hormona responsive elements)
- * La naturaleza de las secuencias de ADN que unen receptores de T3 es fundamental para determinar cuáles serán los genes estimulados o inhibidos por ésta hormona.
- * Los receptores de T3 activados por la hormona pueden interactuar con otros sistemas de señalización sin necesidad de unión al ADN mediante interacción proteína-proteína.

* Clasificación de las proteínas reguladoras:

.correpresoras
.coactivadoras

* La capacidad de interacción con correpresores radica fundamentalmente en la región bisagra de la molécula receptor. La unión con coactivadores se localiza principalmente, aunque no exclusivamente, en la región F en el extremo carboxilo terminal.

* La actividad represora de los receptores en ausencia de ligando se debe a la interacción con proteínas correpresoras, estas proteínas son enzimas con actividad desacetilasa y producen desacetilación de histonas. Las histonas desacetiladas hacen que la cromatina adopte una conformación compacta que dificulta la transcripción del gen.

* La unión de la hormona al receptor induce un cambio estructural que impide la unión del correpresor, liberándose éste. Al mismo tiempo se exponen residuos de la región F implicados en la unión de proteínas coactivadoras, que poseen actividad acetilasa, por lo que su reclutamiento por los receptores activados origina la acetilación de las histonas y facilita la transcripción génica.

3.3.2.1. Diferencias:

Entre TR 1 y TR 2; se encuentra en el extremo carboxilo terminal en los dominios E/F. Como consecuencia la TR 2 no posee la capacidad de unirse a la hormona. Esta proteína posee intactas las regiones A-D de la TR 1, por lo que se uniría a las mismas secuencias de éste, con la diferencia de que su actividad no es regulable por T₃. Por esta razón se le ha considerado un inhibidor de la acción mediada por TR.

1. La diferencia entre TR 1 y TR 2 se encuentra en el extremo amino terminal región A/B, siendo idénticas las regiones de unión al ADN y al ligando.
2. A diferencia de TR beta 2, el RNA mensajero de las isoformas que codifican para TR alfa 1, alfa 2 y beta 1 son expresadas virtualmente en todos los tejidos, aunque ellos tienen distribuciones características. Por ejemplo. En el músculo cardíaco y esquelético; y en grasa parda predomina el TR 1. En hipófisis se encuentra el TR 2; así como en hipotálamo durante su desarrollo. Esta isoforma es solamente expresada en cerebro. TR 1 expresado en casi todos los tejidos y predominando en riñón, hígado y cerebro.
3. De estas tres proteínas, sólo el TR 1 es un auténtico receptor, puesto que es capaz de unir T₃ y activar o reprimir genes diana. Es necesario entender que un receptor es la molécula capaz de unir T₃ y ADN. (Figura No. 12) (95)

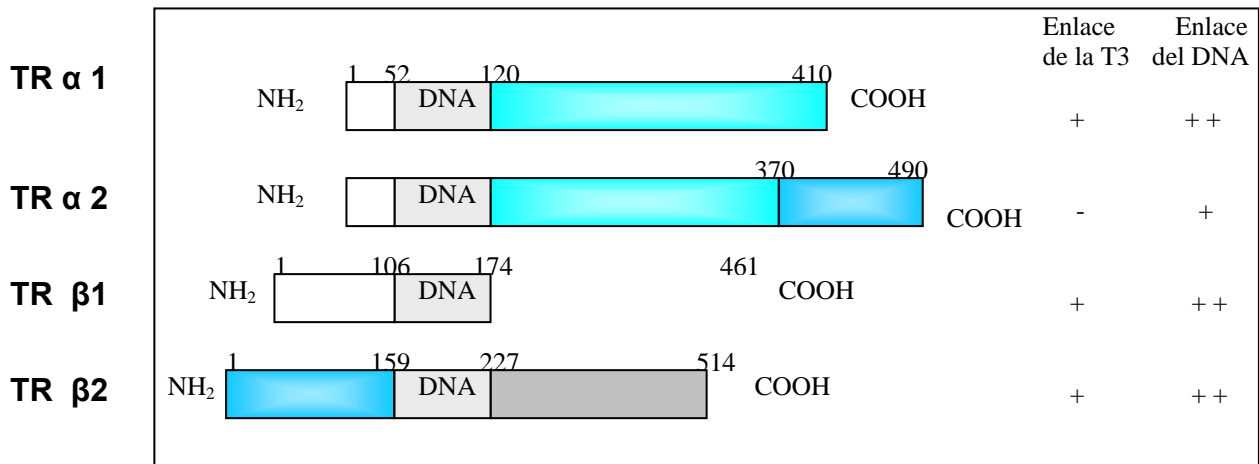


FIGURA No. 12

Estructura del receptor de hormonas tiroideas

Múltiples isoformas de receptores. El número de residuos de aminoácidos está indicado en cada forma. Patrones similares indican secuencias altamente similares en TR beta y TR alfa 1.

3.3.3 ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DE LOS RECEPTORES

Existen proteínas nucleares que estabilizan la unión del receptor (RT) con el TRE en forma de heterodímeros y hace que la unión al ADN sea más eficaz.

El modelo actual del mecanismo de acción de la hormona tiroidea establece que el RT se puede unir al TRE para regular el proceso de transcripción bien en forma de monómeros (RT), homodímero (RT-T3), heterodímero (RT-T3-TRAP) o heteromultímeros con el RT (RT-T3-TRAP- otros receptores). (Figura No. 13) (95)

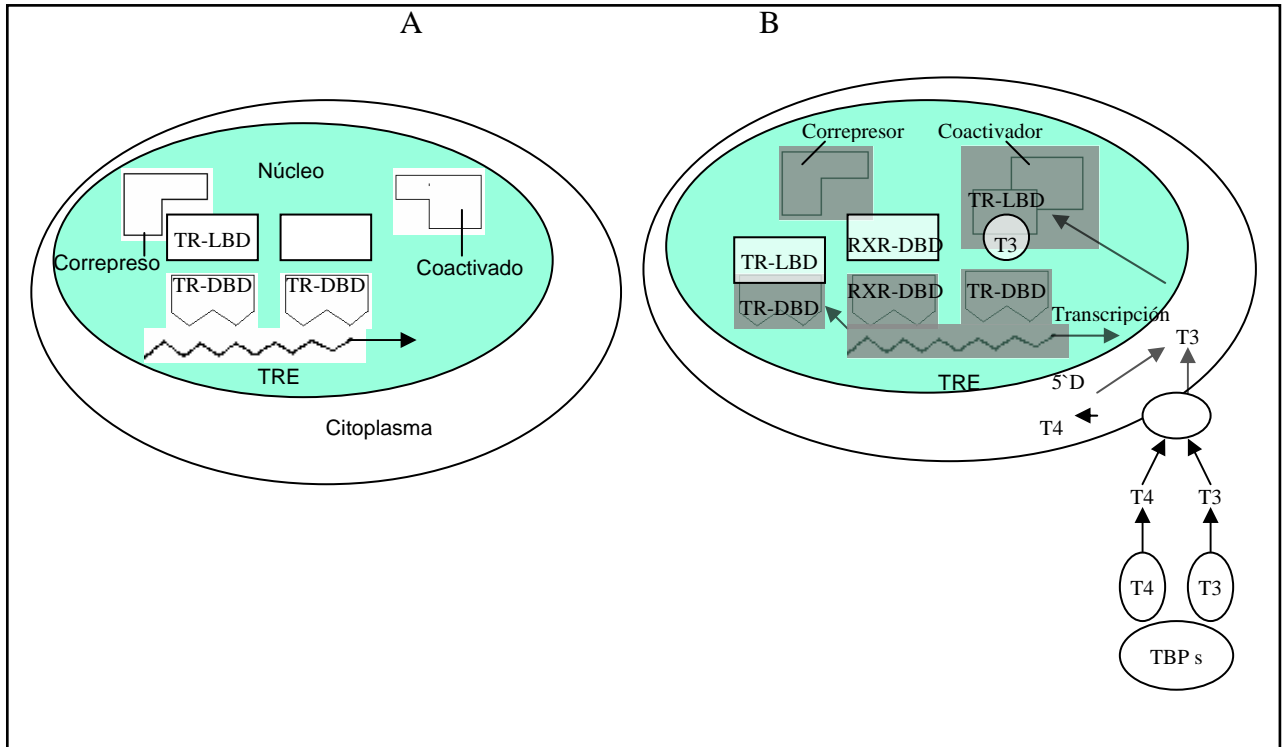


FIGURA No.13

ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DE LOS RECEPTORES

INTERACCION DE T3 CON RT (fases inactivas)

El estudio de animales deficientes en isoformas específicas del receptor de T3 ha permitido asignar algunas funciones específicas para dichas isoformas. Así, por ejemplo, se sabe que TR está implicado en regulación de la secreción de TSH (TR 2), metabolismo hepático (TR 1), audición (TR 1) y generación de fotorreceptores específicos para determinadas longitudes de onda (TR 2), mientras que TR 1 controla la función cardíaca y el desarrollo intestinal. El oído es uno de los pocos órganos donde su función se atribuye a una sola isoforma de receptor, el receptor TR 3, expresada durante el desarrollo del oído interno. (89)

Los animales deficientes de todas las formas de receptor son viables y presentan un incremento desmesurado de la secreción de TSH y de hormona tiroidea, retraso en el crecimiento, e intolerancia al frío, pero no tienen anomalías obvias en desarrollo del SNC, lo que resulta muy paradójico, teniendo en cuenta las alteraciones profundas en el desarrollo postnatal debidas a la deprivación de hormona tiroidea desde períodos tempranos del desarrollo. También es necesario remarcar la importancia del receptor TR β 1 en el desarrollo del cerebelo. El cerebelo tiene la ventaja de que la expresión de los genes del receptor está bien segregada, de forma que TR β 1 se expresa en las células germinales, mientras que TR β 2 se expresa en las células de Purkinje. El desarrollo del cerebelo en animales deficientes de TR β 1 es normal.

Existe la posibilidad que las isoformas de receptor TR β sea capaz de compensar la ausencia de receptor TR β 1. A pesar de que las células granulares parecen expresar sólo TR β 1, no debe descartarse la presencia de pequeñas cantidades de TR β 2 en estas células, difíciles de detectar, pero que en ausencia de TR β 1 fuese capaz de compensar la ausencia de este receptor. Esto explicaría por qué en ausencia de TR β 1 no se presentan defectos de migración.

Se ha mostrado la presencia de expresión temprana pero muy localizada de TR β en el cerebro fetal. Se descubrieron TR β 1 y β 2 ya en el día 12 embrionario en la porción de la vesícula del oído. Es de interés indicar que el período crítico para la acción de la hormona tiroidea en el desarrollo del oído anatómico y funcional, se limita al período gestacional del día 18 al día 5 postnatal. Y además en el humano, los receptores nucleares están ya presentes antes del ataque de secreción de la hormona tiroidea fetal. (55,78)

Está claro que los receptores de T3 presentes en el cerebro del feto y neonato, no difieren con respecto a su afinidad relativa por los análogos de la hormona tiroidea, de los receptores identificados en otros tejidos. (45,47)

Los receptores de T3 se expresan en el cerebro de la rata principalmente en las neuronas y oligodrocitos, considerando que los astrositos in vivo expresan niveles bajos de receptor. (55)

Los determinantes principales de la acción de la hormona tiroidea son el número de moléculas del receptor y la concentración de la hormona activa T3. Los receptores nucleares de T3 pertenecen a una clase de factores nucleares estrechamente relacionados que incluyen los receptores para las hormonas esteroides, vitamina D, ácido retinoico, y el ácido cis-retinoico. En común con éstos, los T3Rs se caracterizan por un dominio ADN-obligatorio que contiene, un segmento carboxilo terminal que contiene el dominio ligando obligatorio y dominios de transactivación, y un amino-Terminal distintivo cuya función permanece malamente definida. (45,55)

La identificación de varias isoformas del receptor ha incitado a definir el modelo de desarrollo de cada uno en el cerebro.

La expresión de gen T3R β en el cerebro fetal analizado por una inmunoprecipitación no mostró una actividad obligatoria de T3R β 1 o T3R β 2 pero sí indicó que T3R β 1 respondió a la capacidad obligatoria total en el cerebro fetal; probablemente algún TR β está presente en los segmentos restringidos del cerebro fetal. Un aumento de T3R β 1 empieza en el momento de nacimiento y alcanza sus niveles máximos por el día 10 postnatal. En el contraste, los niveles de TR β 1 y TR β 2 ya son altos en el estado prenatal, y sólo aumentan temporalmente por los primeros días después del nacimiento.

T3R β 1 es de interés especial ya que su aumento coincide con el nivel en suero de T3 neonatal y aumento de T3 total postnatal. El aumento simultáneo de los ligandos y sus receptores sugiere coexistencias en los niveles de hormona tiroidea y de T3R β 1.

Se han identificado en el cerebro genes, como el calbindin y RC3, que son regulados por T3 durante el desarrollo del cerebro en el feto. (55,56)

La presencia de T3 ocupando los receptores nucleares en el tejido del cerebro temprano indica la participación de las hormonas tiroideas maternas en la maduración del cerebro fetal. Las cantidades pequeñas de hormona tiroidea materna en la circulación fetal son suficientes para prevenir la mayoría de las manifestaciones clínicas de deficiencia tiroidea. (55,56)

El aumento casi simultáneo en el suero de T3 y del nivel de TR β 1 en el cerebro sugiere que las isoformas de T3R β 1 median los efectos del desarrollo fetal, y además se ha demostrado que la ausencia de T3R β 1 no produce deficiencias en parámetros neuroatómicos. La coordinación del aumento en T3 y T3R β 1 representa un esfuerzo en el aumento del número de receptores disponibles para el desarrollo óptimo de sistemas especializados como el aparato auditivo, demostrando que aunque la ausencia de T3R β 1 no afecta la morfogénesis del oído, si existe una deficiencia en la función auditiva, esto es consistente con la presencia de sordo-mudos en los pacientes con resistencia de la hormona tiroidea debido a la alteración del gen de T3R β 1. (55,79)

4. IMPORTANCIA DE LA HORMONA TIROIDEA EN FETO Y EN RECIÉN NACIDO

4.1. DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La hormona tiroidea es esencial para la maduración del cerebro fetal, en las fases embrionarias tempranas. También es importante en los procesos dependientes (proliferación de neuronas para la corteza cerebral, y ganglios basales) En cuanto a la evolución temporal del cerebro humano se piensa que sucede la siguiente manera: inducción neuronal (3-4 semanas de gestación); proliferación de neuroblastos (8-25 semanas de gestación); migración neuronal y agregación selectiva neuronal (8-34 semanas de gestación); diferenciación neuronal, formación de vías específicas de conexión (5 semanas de gestación-4 años de vida); muerte neuronal en corteza y eliminación de sinapsis selectivas en corteza (2-16 años) y mielinización (25 semanas de gestación-20 años) Las hormonas tiroideas podrían actuar en la fase de desarrollo neuronal.

Se ha descrito la presencia de receptores de hormonas tiroideas, en concreto de 3,3',5-triyodotironina, en fases tempranas del desarrollo cerebral. No obstante, la importancia de las hormonas tiroideas es mucho mayor durante fases posteriores y, sobre todo, durante la mielinización. Para la maduración sexual y para el funcionamiento mental normal en todas las edades. En la infancia destacan sus acciones sobre el desarrollo y maduración del sistema nervioso central (SNC) y el crecimiento longitudinal.

Los estudios en los modelos animales han identificado varios eventos de migración celular y de diferenciación en el cerebro postnatal que dependen de la hormona tiroidea. La hormona tiroidea parece regular esos procesos asociados con la diferenciación del cerebro en términos como el crecimiento dendrítico y axonal, migración de neuronas, y mielinización. Es en el cerebelo donde los efectos de las hormonas tiroideas sobre la diferenciación de neuronas resultan más claramente de manifiesto.

En el hipotiroidismo congénito el daño más grave es el que se ocasiona al sistema nervioso y en particular al cerebelo.

El cerebelo es una estructura relativamente simple, es un pequeño órgano situado debajo del lóbulo occipital del cerebro. Básicamente, se encarga de coordinar el equilibrio y los movimientos del aparato locomotor. (figura No.14A) (100)

El cerebelo esta formado por la sustancia blanca y la sustancia gris:

*La sustancia blanca, formada por haces de fibras mielínicas.

*La sustancia gris, constituida fundamentalmente por las células nerviosas y sus prolongaciones carentes de capa de mielina, forma la corteza cerebelosa y los núcleos centrales de donde se originan los tractos que salen del cerebelo a través de sus pedúnculos, dirigiéndose a otras partes del sistema nervioso.

La corteza cerebelosa tiene un espesor de 1 mm. Se distinguen dos capas bien diferenciadas: una externa, de color gris claro, llamada capa molecular, y otra interna, de color amarillo rojizo, denominada capa granulosa; entre éstas se interpone una delgada capa constituida por gruesas células nerviosas, de aspecto bastante característico: Las células de Purkinje. (Figura No. 14 B) (110)

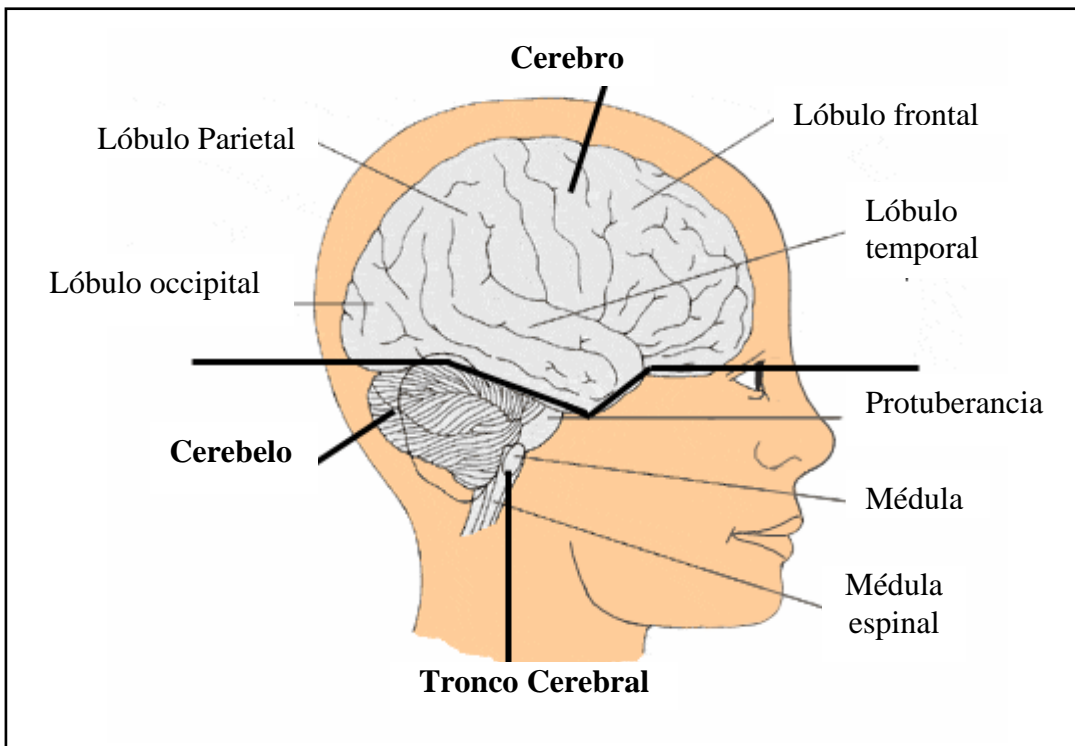


FIGURA No. 14 A

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL CEREBELO

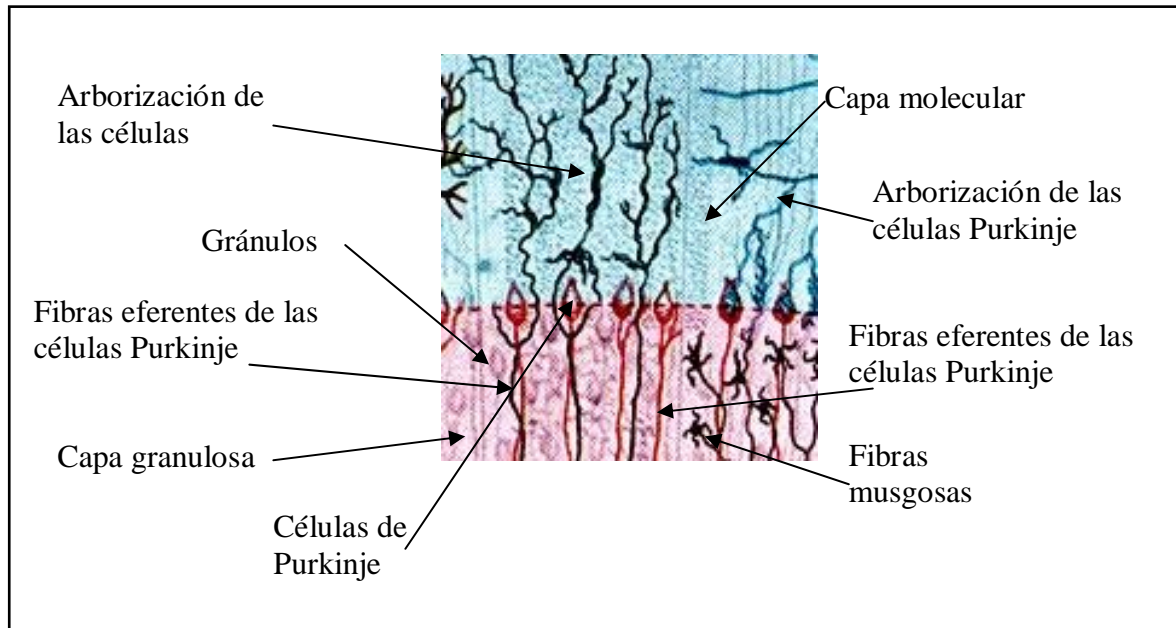


FIGURA No. 14 B
CORTEZA DEL CEREBELO

La capa molecular está formada por numerosas fibras, entre las cuales se encuentran las células en cesta, así llamadas porque su cilindroeje, que tiene un curso horizontal, emite ramas colaterales que descienden hacia las células de Purkinje y se ramifican a su alrededor, formando una especie de nido o cesta. A la capa molecular llegan numerosas fibras trepadoras, procedentes, a través de la sustancia blanca, de otras partes del neuroeje, y que terminan adhiriéndose íntimamente a las dendritas de las células de Purkinje.

La capa media o de las células Purkinje, se caracteriza por sus notables dimensiones y por el aspecto de sus células. Éstas tienen forma de pera, con el polo más grueso vuelto hacia dentro y el delgado dirigido hacia fuera. Del polo externo parten dos o tres gruesas dendritas que se ramifican repetidamente, dando origen a una numerosa arborización, cuyas ramas están dispuestas en el mismo plano; del polo interno parte un cilindroeje que se reviste con una vaina de mielina y desciende a la sustancia blanca, llegando hasta los núcleos centrales del cerebelo.

La capa granulosa está formada, sobre todo, por pequeños elementos, llamados gránulos, muy densificados, provistos de cuatro o cinco cortas dendritas y de un cilindroeje que asciende hacia la capa externa, donde se divide en T: sus ramas de división se relacionan con las arborizaciones dendríticas de numerosas células de Purkinje.

El cerebelo resulta esencial para coordinar los movimientos del cuerpo. Es un centro reflejo que actúa en la coordinación y el mantenimiento del equilibrio. El tono del músculo voluntario, como el relacionado con la postura y con el equilibrio, también es controlado por esta parte del encéfalo. Así, toda actividad motora, desde jugar al fútbol hasta tocar el violín, depende del cerebelo.

De entre los grupos celulares del cerebelo, las células granulares y las células de Purkinje, son las más dependientes de las hormonas tiroideas durante el desarrollo. Las células de Purkinje se caracterizan por poseer una estructura muy ramificada, con un árbol dendrítico muy elaborado. En estudios realizados en ratas se ha observado el desarrollo anormal de las células de Purkinje en presencia de Hipotiroidismo congénito. (Figura No.15) (125) (Se observa la marcada hipoplasia del árbol dendrítico en la rata con hipotiroidismo)

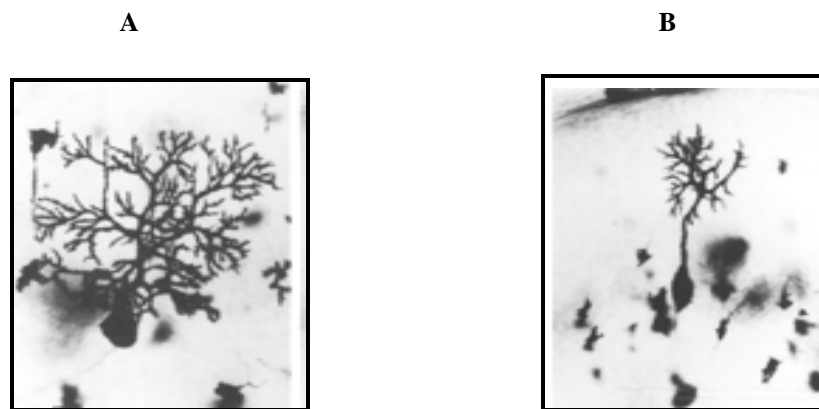


FIGURA No. 15

Morfología del desarrollo cerebral normal de las células de Purkinje en ratas normales (A) a los 14 días y en ratas con hipotiroidismo (B)

En ausencia de hormona tiroidea estas células no se desarrollan normalmente y presentan alteraciones muy características, principalmente hipoplasia grave del árbol dendrítico y elongación de la dendrita proximal. Por otro lado, durante la morfogénesis del cerebelo se produce *la migración de las células granulares* desde la capa germinal externa, en la superficie del esbozo de cerebelo, hacia la capa granular interna. *La hormona tiroidea es esencial* para que este proceso se produzca a tiempo. (25,37)

Aunque en los estudios de efectos de la hormona tiroidea, en el desarrollo del cerebro se han empleado varias especies de mamíferos, el más intensivo y detallado de los estudios se ha enfocado en la rata y oveja neonatal. (90)

Cualquier esfuerzo por comparar estos estudios y aplicarlos clínicamente debe tener en cuenta las interespecies y la eminente diferencia en las fases de desarrollo del cerebro que ocurre antes y después del nacimiento. La rata es una especie, nacida con un cerebro relativamente subdesarrollado y con el eje tiroides-adenohipófisis-hipotalámico no totalmente madurado.

La oveja, en el contraste, es un animal nacido con un estado relativamente adelantado de maduración del cerebro y un desarrollo del eje tiroides-adenohipófisis- hipotalámico casi completo al nacimiento. El humano al nacimiento se encuentra en un nivel intermedio entre la rata y oveja teniendo un sistema nervioso central relativamente inmaduro, pero un eje de la hormona tiroidea totalmente desarrollada; para la maduración del cerebro postnatal se requiere de una glándula tiroidea funcionando y una nutrición adecuada de yodo para la biosíntesis de hormonas tiroideas. (101,102)

Para el desarrollo del cerebro, es suficiente la T4 libre circulante. Por consiguiente, la relación entre T4 libre en plasma en el período neonatal y el resultado de desarrollo es más importante que el T4 total en plasma.

La hormona tiroidea promueve los eventos críticos en la diferenciación de la función neuronal, sin embargo aunque estos eventos pueden programarse en el cerebro temprano, ellos pueden ser evidentes hasta en el cerebro maduro.

4.2. REGULACIÓN TIROIDEA MATERNO – FETAL.

En la regulación tiroidea materna durante el embarazo participan distintos mecanismos. Actualmente se reconocen tres secuencias que interactúan para mantener el equilibrio hormonal en la asociación madre / hijo:

1. Acción tirotrófica de la gonadotropina corionica (hGC)
2. Incremento estrogénico y
 1. Metabolismo extratiroideo de las hormonas tiroideas mediado por las desyodinasas tiroideas.
 - 2.

En los primeros días de la gestación se elevan las concentraciones de la gonadotropina corionica (hGC), que alcanzan su pico a fines del primer trimestre; la hGC actúa estimulando en forma directa a la glándula tiroidea, con lo que aumenta su producción hormonal, y esto disminuye la secreción de la hormona estimulante de la tiroidea(TSH)

Entre la 6^a y 10^a semanas hay un aumento de los estrógenos maternos, los que inducen un aumento de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas (en particular de TBG- globulina fijadora de tiroxina); por ello, aumenta la fracción ligada de T3 y T4, y disminuye la fracción libre. Como consecuencia, se elevan las concentraciones de la tirotrópina (TSH), y aumentan T4 y T3 totales, pero con valores normales de T4 libre y T3 libre circulantes. El aumento de TBG perdura hasta el término de la gestación.

Las *desyodinasas (DI) tiroideas*, presentes en casi todos los tejidos, juegan un importante papel en particular durante *la segunda mitad del embarazo*:

A) DI-I.

Es la enzima más importante en la conversión de T4 a T3, y no modifica su actividad durante la gestación; presenta solo un levantamiento hasta las 30 semanas de gestación.

B) DI-II.

Se expresa en astrositos, (células nerviosas con múltiples procesos, juegan un papel importante en la embriogenesis, el transporte de fluidos y como soporte estructural) produce hasta un 80 % de la T3 presente en el sistema nervioso central (SNC)

Convierte T4 a T3 (forma activa de la hormona), existe en la placenta y probablemente asegure el aporte de T3 cuando disminuye la concentración de T4 materna; ayuda a mantener la hormona tiroidea en un nivel adecuado en el cerebro.

Una deficiencia de la hormona tiroidea puede compensarse por la actividad aumentada de la desyodinasas II y un aumento resultante en la generación de T3.

Contribuye para mantener las concentraciones en el cerebro fetal de T3 bajo los márgenes estrechos, incluso en las situaciones de cambios en la secreción tiroidea.

Los niveles disminuidos de concentraciones celulares del propio T4 son en parte responsable de la actividad de la enzima D II aumentada.

D II es expresada principalmente en células que contienen pocos receptores de T3 (en las capas superiores de la corteza cerebral) y no en células de las neuronas que son los blancos clásicos de la hormona tiroidea en el cerebro. Es concebible que las neuronas se dan cuenta de una reducción de T3 disponible y entonces influyen en la expresión de D II indirectamente en los astrositos. *D II Es la enzima especialmente presente en el cerebro.* (45,89)

C) DI-III.

Presente en neuronas, degrada T4 y T3 a metabolitos inactivos, catalizan la adición de un átomo de yodo en la posición 5' de la molécula de T4 y así generan T3 o en la posición 5 de la T4 o molécula de T3, generando los metabolitos inactivos, es decir convierte T4 en T3 reversa y T3 en diiodotirosina.

Existe en gran cantidad en la placenta (transferencia placentaria) Y en el hígado fetal de bebés a término. E prematuros DI-III contribuye al alto nivel de RT3 (nula actividad hormonal) Su principal función es evitar excesos de T3.

Las tres enzimas desyodinasas que catalizan la desyodinación progresiva de T4 difieren en su función y presencia en el feto en vías de desarrollo.

Las enzimas tipo II y III aparecen a la mitad de la gestación. En los prematuros las desyodinasas aumentan los niveles de T3 en suero y es debido a un aumento en su actividad. La mezcla de desyodinasas tipo II y III en la placenta mantiene la conversión de T4 a T3.

En el feto humano, el receptor de T3 está presente desde la 8ª y 10ª, semana de gestación, aumentando alrededor de 500 veces entre las semanas 10ª y 18ª, lo que indica que la hormona tiroidea tiene acciones en el cerebro fetal humano y continua su acción hasta el nacimiento.

En los tejidos fetales se detecta T4 en la mayoría de ellos, y *T3 especialmente en el cerebro*, que procede en su mayor parte de la T4. Las hormonas tiroideas presentes en el feto, especialmente la T4, son de procedencia materna o fetal. La T4 de origen materno representa más del 50 % de la T4 fetal a término, en circunstancias normales.

Los receptores nucleares para la T3 se encuentran en el cerebro fetal en concentraciones crecientes durante los períodos de neurogénesis muy activa. Los receptores parcialmente ocupados por T3, están presentes en el primer trimestre en el cerebro.

Se han identificado muchos genes sensibles a la privación de hormona tiroidea, durante la fase de desarrollo cerebral que corresponde a la segunda mitad de la gestación y período postnatal temprano.

4.3. FUNCIÓN TIROIDEA EN LA ETAPA FETAL.

El posible papel protector de la transferencia materna de hormona tiroidea al feto, realmente no fue discutido hasta la mitad de 1960 y los inicios de la década de los años 70.

4.3.1. ROL DE LA PLACENTA.

La placenta es un órgano muy importante en el metabolismo tiroideo fetal. Es impermeable para la TSH, parcialmente permeable para las yodotironinas T3 y T4 y permite el paso de diversas sustancias de la circulación materna a la fetal con capacidad para interferir en la síntesis hormonal tales como el yodo, los anticuerpos antitiroideos y anti-receptor de TSH y las drogas antitiroideas. También actúa como una barrera al flujo materno- fetal de hormonas tiroideas:

- a) Pasaje transplacentario de las hormonas tiroideas.

La madre suministra al feto hormonas tiroideas en cantidad útil para la etapa más crítica de su multiplicación neuronal (10-12 semanas) La tiroides fetal tiene actividad funcional a partir de la 20ª semana de gestación.

A partir de la semana 22ª a la semana 24ª del embarazo, las hormonas tiroideas producidas por el feto son muy importantes para el desarrollo del sistema nervioso, con escasa contribución de las hormonas maternas (Figura No. 16) (100)

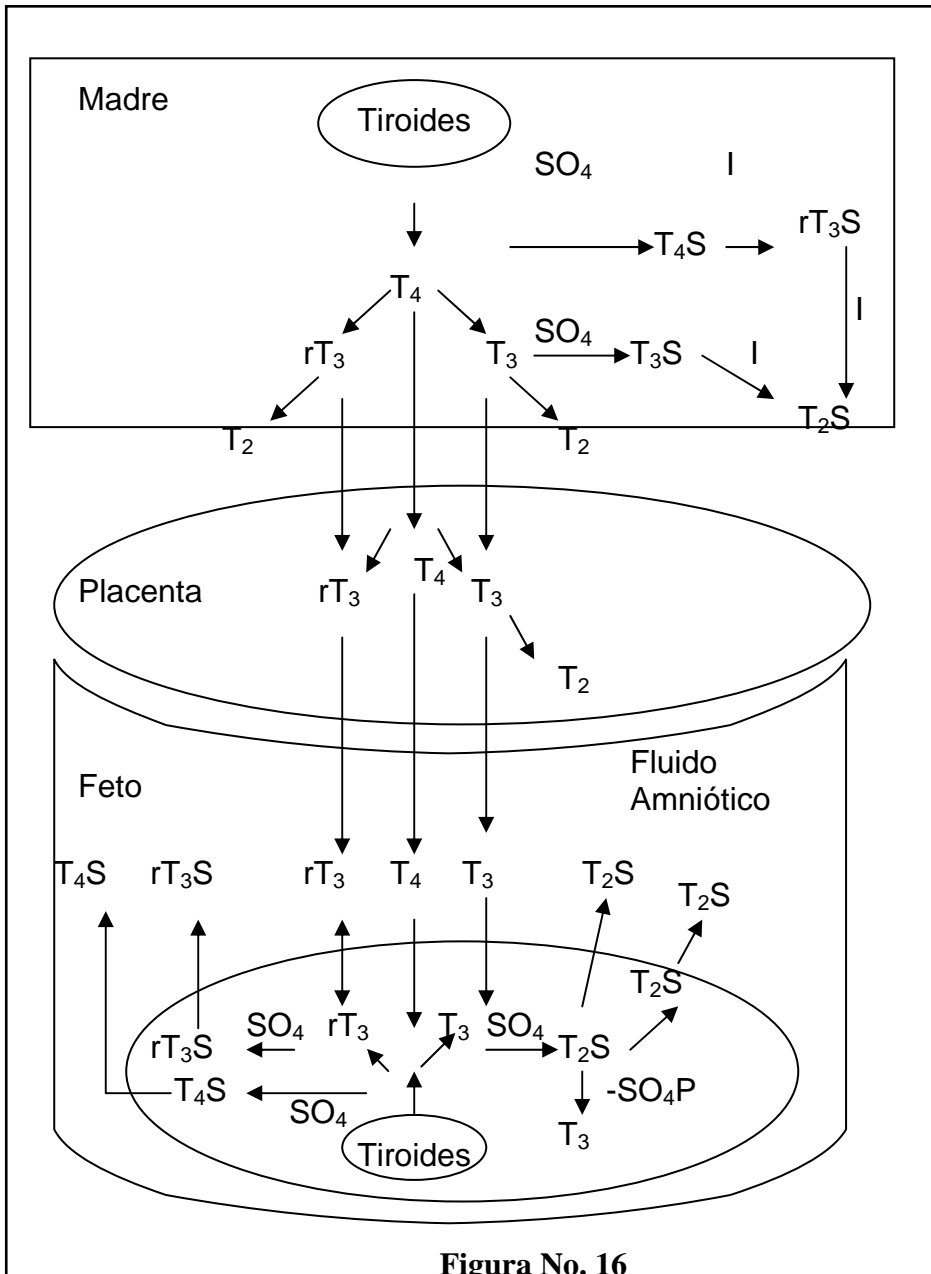


Figura No. 16

Pasaje transplacentario de las hormonas tiroideas

4.3.2. GLÁNDULA TIROIDES FETAL.

Durante la vida fetal, la glándula tiroidea desarrolla la producción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) y su secreción se produce aproximadamente a las 20^a semanas de gestación. Esto juega un papel importante en el primer trimestre en el desarrollo del sistema nervioso central. (80,105)

El aumento progresivo en las concentraciones de suero de (TBG) globulina ligadora de tiroxina refleja la maduración del hígado fetal y su sensibilidad al estímulo del estrógeno. También hay un aumento progresivo en T4 extratiroidal. Además, las concentraciones de T4 libre en suero suben entre la semana 18^a a la semana 20^a y de la semana 35^a a la semana 37^a de gestación, un aumento causado por la creciente secreción de hormona tiroidea.

La función tiroidea fetal continúa madurando a lo largo de la gestación. Diez semanas después de la concepción los folículos tiroideos fetales y síntesis de T4 son demostrables.

Antes de la puesta en marcha de la función tiroidea fetal (FTF), ambas hormonas T4 y T3 se encuentran disponibles en el embrión.

Después de la puesta en marcha de la FTF (definida como el comienzo de secreción de yodotironinas por el tiroides fetal.) Los niveles normales de T3 maternos o fetales no tienen efecto protector porque durante el desarrollo cerebral fetal y postnatal depende enteramente de la generación local de T3 a partir de la T4 gracias a la enzima desyodasa tipo II (D II) cuya actividad es inversamente relacionada a la disponibilidad de T4.

Durante estos períodos de desarrollo, la contribución de la T3 sistémica a la cantidad de T3 en las estructuras cerebrales es negligible. Los niveles cerebrales de T3 están también protegidos contra una T4 circulante materna excesiva mientras que la homeostasis cerebral de T3 no está asegurada cuando la circulación materna de T3 es excesiva.

Los mecanismos de defensa que previenen que excesivas cantidades de hormona tiroidea lleguen a alcanzar la circulación fetal, son también operativos en la unidad materna fetal e implican ambas desyodasas (D II – DII), además de enzimas sulfotransferasas y sulfatasas.

Las yodotironinas maternas llegan al feto. La T4 se encuentra en el primer trimestre en fluido celámico que baña el saco amniótico desde la fecha más temprana estudiada, es decir: a las 6 semanas de gestación, en concentraciones que correlacionan significativamente con los niveles maternos circulantes mientras que la T3 es raramente detectable. Asimismo las concentraciones de T4 libre son comparables con las que son biológicamente activas en el adulto. Para la mitad de la gestación los niveles de T3 en el cerebro fetal alcanza el 3% de los valores del adulto y son por tanto, mucho mayores que el nivel previamente inferido de T3 en el cerebro fetal (<10% de los valores de adultos) Esta T3 cerebral verosímilmente se genera localmente de la T4 materna. La enzima D II, de fuente materna y/o fetal de su sustrato (T4) y receptores específicos nucleares parcialmente ocupados por la T3 generada por la T4, se encuentran y están presentes en el cerebro fetal.

4.3.2.1. IMPORTANCIA DE LAS YODOTIRONINAS.

Además de ser vinculado por el cordón umbilical, la madre y feto son vinculados por la cavidad amniótica y el fluido amniótico, y las concentraciones de las yodotironinas en el fluido amniótico reflejan el metabolismo de la hormona tiroidea maternal y fetal.

En el término de la gestación, las concentraciones de T4 en el fluido amniótico aproximadamente son de 0.6 µg/ dl (8 nmol/litro) es decir más bajas que en el suero materno o fetal. En contraste la concentración de T3R es aproximadamente tres veces la concentración del suero materno. Las concentraciones de T3 en el fluido amniótico son relativamente bajas y las concentraciones de T2 (el producto de desyodinación del anillo-interno de T3 o desyodinación del anillo -externo de T3 inverso) son superiores dos a tres veces al suero materno y sólo ligeramente más bajas que en el suero fetal. (105,120)

El segundo trimestre es un período de transición crítica en el metabolismo de hormona tiroidea fetal, que puede interrumpirse por el nacimiento prematuro y que normalmente puede contribuir a los trastornos tiroideos presentes en infantes a término y prematuros. Alrededor de la semana 25ª a la semana 27ª el metabolismo de hormona tiroidea fetal es reflejado en las alteraciones fundamentales en las tendencias de desarrollo de T4 libre, rT3, y niveles de T4 sulfatada. Las concentraciones en suero de rT3, T4 sulfatada, T3 sulfatada y rT3 sulfatada en el cordón umbilical son altas. T4 y T3 y TBG se incrementan con la gestación hasta su término; pero son más bajas que los valores maternos (105,108,110)

TRİYODOTIRONINA (T3):

A) Se origina parcialmente en la glándula tiroides, pero en su mayor parte se genera localmente en tejidos diana a partir de la tiroxina (T4)

B) Su concentración en el sistema nervioso central (SNC) está estrechamente regulada por las desyodasas tipos II y III. La desyodasa tipo II, que se expresa en astrocitos, produce hasta un 80 % de la T3 presente en el SNC. La desyodasa tipo III, presente en neuronas, degrada T4 y T3 a metabolitos inactivos.

C) En el cerebro la generación local de T3 es fisiológicamente importante porque se produce el 80% de T3 localmente en este órgano a través de la actividad de D II.

D) En la corteza cerebral fetal los niveles de T3 son mucho más altos que en otros tejidos.

E) En suero fetal, sus concentraciones son bajas (< 15 ng por el decilitro [0.2 nmol por el litro]) antes de la 30ª semana y aumentan gradualmente a 50 ng por el decilitro (0.7 nmol por el litro) al término de la gestación en contraste con T3R.

F) La T3 sulfatada está presente en niveles muy altos en sangre de cordón y decrece a través del último trimestre. Aunque T3 sulfatada no liga a los receptores de T3 nucleares y por consiguiente no tiene ninguna actividad biológica, en estudios con ratas se observó que su administración parenteral después de una tiroidectomía, aumenta las concentraciones en suero de T3 y de las respuestas biológicas. (100, 110)

TIROXINA (T4):

A) Está perceptible en el suero fetal de la 8ª a la 10ª semana de gestación. Su concentración es de 2.3 a 5.4 µg por el decilitro (30 a 70 nmol por el litro) y aumenta progresivamente a partir de la 15ª semana hasta el término de la gestación; en donde la concentración de T4 total es de 10 µg por decilitro (130 nmol/litro)

B) T4 no es un precursor obligatorio en la generación de T3 en el cerebro. Solo el 65% de T3 en la corteza cerebral y 50% en el cerebelo es generada por la conversión de T4 a T3.

La regulación de niveles de T4 en el feto involucra el metabolismo preferencial de T4 a los productos biológicamente inactivos por dos mecanismos diferentes:

- La desyodinación por la enzima D III a T3 reversa.
- La sulfatación por enzimas sulfatasas a T4 sulfatada.

En las hormonas tiroideas, la sulfatación tiene efectos profundos en su metabolismo y en la homeostasis. Una vez sulfatada, T4S se metaboliza exclusivamente a T3S inactiva. La sulfatación también acelera la desyodinación del anillo interno de T3 a T2. Los niveles de T4 sulfatada aumentan a través del segundo trimestre para alcanzar una cresta a finales del tercer trimestre. La sulfatación juega un papel importante regulando la cantidad de hormona tiroidea receptor-activa en los tejidos fetales. La T4S se genera predominantemente en los tejidos fetales y considerando la conversión de la RT3. No hay ninguna isoforma de la sulfotransferasa específica responsable de la sulfatación de T4 a T4S.

TIROGLOBULINA (TGB)

A) Es medida en suero fetal y sus concentraciones incrementan linealmente del primer trimestre al resto del embarazo. Es la principal proteína en suero con T4, aunque no es detectada en fluidos durante el primer trimestre y en el segundo trimestre su nivel es bajo.

TRIYODOTIRONINA REVERSA (RT3)

A) Sus concentraciones son de 3 a 15 veces mayor que las concentraciones de T4 en los fluidos amnióticos. Aumenta apreciablemente a través del segundo trimestre para alcanzar una cresta entre la semana 25ª y semana 30ª de gestación antes de un declive al final del tercer trimestre; sus niveles decrecen rápidamente y las actividades de D III uterinas son disminuidas por consecuencia en la desyodinación del anillo interno de T4 al rT3.

B) La RT3 es un sustrato preferido para la desyodinasas tipo I (D I), y en el tercer trimestre se puede reflejar una contribución de la expresión de D I aumentada en el hígado fetal, aunque la actividad significativa ya está presente en el segundo trimestre.

D) En la vida fetal embrionaria y temprana, el nivel de rT3 en líquido amniótico y fluido celámico son altos, comparados con T4 y T3.

Se ha mostrado previamente que también se ponen en correlación positivamente rT3 y T3S en el tercer trimestre y la vida postnatal. Una posible explicación para la asociación fuerte entre T4S, T3S, y el rT3 es que todos estos metabolitos se aclaran por la actividad de las sulfatasas y que la desulfatación de T3S a T3 ocurre en el hígado y cerebro fetal. Así, la T3 sulfatada sirve como una fuente local de T3 en tejidos fetales que contienen T3S.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

A) Se encuentra en el suero fetal ya en la 11ª semana de gestación y aumenta de la 15ª semana al segundo trimestre, y posteriormente sus niveles disminuyen hasta el término.

B) La proporción de TSH/FT4 disminuye en los infantes a término alrededor de la 2ª semana de la edad postnatal, sin los cambios significantes en T4 libre pero con una disminución en TSH a través de la niñez y adolescencia.

LAS PROPORCIONES DE T4/TGB

A) Sus proporciones aumentan hasta el segundo trimestre.

B) La proporción en el segundo trimestre es constante con un valor similar al de mujeres no embarazadas. Esto indica que los niveles de T4 son determinados por las concentraciones de TGB como ocurre en la edad adulta.

C) El modelo fetal de cordón en las proporciones de T4/TBG muestra una similitud notable al de los niveles de FT4 porque los dos tienen aumento con la edad gestacional hasta el segundo y tercer trimestre.

Después de esto las proporciones de T4/TBG son constantes, y FT4 muestra sólo una disminución ligera hasta el término. En contraste, se mostraron los niveles en aumento progresivo de T4 libre a través del embarazo.

D) Hasta después del segundo trimestre T4 se nivela y aumenta más rápidamente que TGB.

TSH, T4LIBRE, T4S Y T3R.

A) Estas hormonas nivelan su aumento y alcanzan el máximo en la segunda mitad del tercer trimestre.

Todos los niveles de yodotironinas, excepto T3, son más altos en la gestación que en mujeres no embarazadas. En el tercer trimestre, T4 libre, TSH, T3r y T4S son también más altos que los niveles maternos correspondientes, pero los niveles de T4, T3 y TGB son más bajos que los valores maternos.

LA ALBÚMINA.

A) Cuantitativamente es el mejor contribuidor de las proteínas totales en suero fetal.

B) Sus niveles en suero incrementan con la gestación entre la 13ª semana y la última semana de gestación.

Lo anterior sugiere que en la tiroides los efectos ya pueden ocurrir en el feto temprano. Y que las hormonas tiroideas maternas están potencialmente disponibles a los tejidos fetales tempranos. **La glándula tiroidea fetal y eje pituitario-tiroides funcionan a finales del primer trimestre.**

En general, los valores de TSH y T3 y T4 libres disminuyen inversamente a la edad cronológica.

4.3.3. FUNCIÓN TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO.

En los primeros minutos de la vida postnatal se producen una serie de modificaciones fisiológicas en la función tiroidea del recién nacido, como parte de la adaptación al stress que implica el nacimiento.

Después del nacimiento la maduración del cerebro depende solamente de la hormona producida por el feto. La hormona tiroidea tiene un papel importante en el desarrollo postnatal de los somatosensores primarios y sistema auditivo. (105,115)

En los bebés a término, T3 y T4 aumentan acompañando a la TSH, y se mantienen en cifras altas durante el primer mes de vida y aún durante los 2 a 4 meses siguientes. Aunque la T4 total y libre tienen una caída durante las próximas cuatro a seis semanas, después del nacimiento, todavía se mantienen en niveles superiores a los niños mayores de 6 meses y adultos. Los niveles de T3 gradualmente se nivelan entre la 2ª y 12ª semana de edad. La hormona TSH aumenta alcanzando sus valores máximos a los 30 minutos del nacimiento (80-100 uU/ml), para descender en los días siguientes llegando a valores inferiores a los 20 uU/ml a las 48 horas de vida. (55,65)

4.3.4. LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS BEBÉS PREMATUROS.

En un bebé prematuro el eje tiroideo es inmaduro, con una reducción en la producción y secreción de TRH, una contestación inmadura de la glándula tiroidea a TSH, una capacidad ineficaz de la célula folicular de la tiroides a la organificación del yodo, y una baja habilidad para convertir T4 en T3 activa. (110)

Las características anteriores producen un período de hipotiroxinemia transeúnte durante el tiempo que las concentraciones del plasma libres de T4 y triyodotironina (T3) son bajas. Este periodo es más severo en niños prematuros que en niños a término. Los valores bajos de T4 totales y niveles de T3 que se encuentran en los infantes prematuros son causados por las concentraciones bajas de globulina que también es más baja que en los infantes a término. Antes de la 29ª semana de gestación, los valores de T4 libre, están en algunos infantes demasiado bajos y/o los mecanismos proteccionistas no pueden estar trabajando correctamente para proporcionar T3 suficiente en las células del cerebro, especialmente antes de la mitad de la gestación, cuando la madre es entonces la única fuente de T4 para el cerebro en vías de desarrollo. (110)

El nivel postnatal de T4 libre de bebés prematuros, que son más bajos que el de los fetos de edad a término comparable todavía intraútero, no se acompaña habitualmente de una elevación de TSH circulante y no se ha encontrado correlación entre el resultado del desarrollo neurológico y los niveles neonatales de TSH. Los niveles de TSH y de las yodotironinas y de la T4 libre son también bajos. (110)

En bebés nacidos con más de 30 semanas de gestación. T4 y T4 libre incrementan sus niveles entre las primeras 6 a 7 semanas de vida, comparado con los bebés a término. Sin embargo, en los bebés prematuros nacidos a menos de 30 semanas de gestación y con un peso de nacimiento muy bajo (< 1500 g), las hormonas TSH y T4 están limitadas y hay a menudo una caída de T4 en las primeras dos semanas después del nacimiento. (95,115)

5. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

5.1. DEFINICIÓN.

El hipotiroidismo congénito es un defecto al nacimiento que constituye una urgencia endocrinológica. Consiste en el inadecuado funcionamiento de la glándula tiroidea que provoca la disminución de la producción de hormona tiroidea. Es la situación clínica y analítica resultante de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas en el ámbito tisular, por disminución de la producción hormonal a nivel hipotálamo-hipofisario-tiroidea o por resistencia a su acción. Es considerado el prototipo de enfermedad en la que se demuestra la necesidad y utilidad del tamizaje sistemático neonatal, dada la ausencia de sintomatología clínica durante los primeros meses de vida, su prevalencia, su bajo costo y la facilidad y sensibilidad diagnóstica. Es la más frecuente de las endocrinopatías neonatales, de gran relevancia por su impacto en el crecimiento y desarrollo, desde la etapa intrauterina hasta finalizada la pubertad. *Además de ser una de las causas de retardo mental fácilmente evitable en la niñez*, es también considerado el desorden metabólico más frecuente en pediatría. (100, 110, 112)

5.1.1. CLASIFICACIÓN

Hipotiroidismo congénito primario permanente:

Disgenesia tiroidea.

- agenesia tiroidea
- ectopia tiroidea

Dishormogénesis tiroidea.

- defecto de la síntesis de hormonas tiroideas
- defectos en el aporte o respuesta a la TSH
- defecto en la respuesta a hormonas tiroideas
- defecto en el transporte hormonal

Hipotiroidismo congénito primario transitorio:

Factores maternos.

- tratamiento antitiroideo (tiourea y yoduro)
- exceso de yoduro (contrastes radiológicos, aminiofetografía, etc.)
- tiroiditis autoinmune
- paso transplacentario de:
 - inmunoglobulina inhibidora de la unión de la TSH
 - inmunoglobulina bloqueante del crecimiento tiroideo

Factores neonatales.

- exposición a yoduro
- déficit de yodo
- inmadurez
- nefrosis congénita

Hipotiroidismo congénito hipotálamo-hipofisiario (hipotiroidismo congénito secundario y terciario permanentes)

- ausencia congénita de hipófisis
- déficit de TSH
- aplasia hipofisiaria familiar
- aplasia de silla turca familiar
- displasia septo-óptica

Hipotiroidismo congénito terciario transitorio:

- prematuridad

El hipotiroidismo congénito en su forma absoluta y permanente es una alteración frecuente y en su forma transitoria no es un hipotiroidismo congénito en el sentido real del término, sino una situación que se resuelve solo en unas pocas semanas. El hipotiroidismo transitorio se trata de recién nacidos en los que al hacer las valoraciones de T4 y TSH en el Tamizaje neonatal se encuentran valores anormales que al cabo de algunas semanas se resuelven sin tratamiento.

5.2. INCIDENCIA

El hipotiroidismo congénito transitorio (T4 baja, TSH elevada) tienen una incidencia de 1 caso por cada 40,000 nacimientos, es decir, un 10% de los casos que en la prueba inicial son positivos. Varía geográficamente en relación con la ingesta de yodo. La incidencia de hipotiroidismo congénito transitorio de etiología autoinmune es de 1/30,000 recién nacidos, en donde la TSH puede estar elevada y a los 10, 15 ó 20 días se normaliza.

En general los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito han permitido precisar su incidencia, siendo actualmente de 1 caso por cada 3,000-4,000 recién nacidos. Es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino (2:1) La elevación tardía de la TSH se observa en 1/100,000 recién nacidos. El déficit congénito de TBG (T4 baja con TSH normal) aparece en 1/5,000-10,000 recién nacidos.

5.3. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.

Las etiologías del hipotiroidismo congénito están dominadas por las Disgenesias tiroideas, mayormente representadas por las ectopias (70%) y las atirois (15%) Es el desarrollo incompleto de la glándula tiroidea el productor más común de hipotiroidismo congénito. Es necesario remarcar la etiología multifactorial del hipotiroidismo congénito.

La clasificación etiológica del hipotiroidismo es: (Tabla No. 2) (110, 115)

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO	
Hipotiroidismo congénito:	
1- Permanente.	
- Hipotalámico (terciario)	Alteración en la secreción de TRH.
-Hipofisiario (secundario)	Alteraciones en la secreción de TSH.
-Tiroideo (primario)	Alteraciones de la glándula tiroidea
	*Esporádico: disgenesia tiroidea
	*Familiar: Dishormonogenesis
	*Resistencia a las hormonas tiroideas
-Periférico (cuaternario)	Resistencia periférica alas hormonas
2- Transitorio.	
-Iatrogénico:	
	* Exceso de yodo, fármacos antitiroideos
	*Déficit de yodo neonatal
-Inmunológico:	
	* Anticuerpos maternos antitiroideos

TABLA No. 2.
Clasificación etiológica del hipotiroidismo congénito

5.4. TIPOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO MÁS FRECUENTES.

5.4.1. HIPOTIROIDISMOS CONGÉNITOS PERMANENTES.

5.4.1.1. HIPOTIROIDISMO PRIMARIO (TIROIDEO):

DISGENESIAS TIROIDEAS:

Son alteraciones en el desarrollo embrionario de la glándula tiroides. Son tres veces más frecuente en niñas. Se presenta con mayor frecuencia en niños con síndrome de Down y en algunos grupos étnicos. En México la situación en el Estado de Chiapas con una mayoría de población indígena la tasa de aparición es de 1 caso por cada 3,000 nacidos vivos, mientras que en el resto del país la frecuencia es similar a la de la población blanca en Estados Unidos (1 caso por cada 4,500 nacimientos)

La disgenesia tiroidea consiste en una ausencia completa de tejido tiroideo (atirosis), en un defecto de migración del tejido tiroideo (ectopia), o bien una glándula eutópica pero de tamaño pequeño (hipoplasia). De modo excepcional aparecen en varios miembros de una familia. Esta incidencia familiar (3-4 % de los casos) sugiere la participación de factores genéticos. También se han propuesto causas infecciosas (una infección aguda o crónica sería la responsable de la aplasia) y autoinmunes (un proceso autoinmune materno con transmisión pasiva de anticuerpos bloqueantes del crecimiento tiroideo al feto). Las inmunoglobulinas bloqueantes del crecimiento tiroideo podría producir hipotiroidismo primario congénito permanente al actuar conjuntamente con otros factores ambientales como infecciones víricas o bacterianas in útero o deficiencia de yodo. (4)

El tiroides ectópico no tiene ningún problema en su funcionamiento, es un tiroides funcionalmente normal, pero puede ser de pequeño tamaño. Por este motivo las pruebas de tamizaje neonatal pueden ser normales y el tiroides funciona sin problemas durante algún tiempo, pero puede ser de pequeño tamaño y resultar insuficiente. En ocasiones el diagnóstico puede no hacerse hasta los 6 ó 7 años y no precisamente por un déficit funcional, sino porque en alguna revisión el Otorrinaringólogo aprecia un pequeño bultito en la base de la lengua y plantea el problema de su naturaleza. Si no hay glándula tiroidea el problema debe diagnosticarse y corregirse de forma urgente, ya que el desarrollo fetal, que es normal, se ha realizado gracias a las hormonas tiroideas de la madre que atraviesan la placenta, pero en unos pocos días esta reserva se agota y el recién nacido tiene que empezar a funcionar con su propia glándula. (45, 48, 55)

DISHORMONOGÉNESIS

Es muy poco frecuente, un caso cada 30,000 nacidos, cabe señalar que uno de estos tipos de alteración se asocia con sordomudez y constituye el Síndrome de Pendred.

Se trata de un grupo de errores congénitos del metabolismo, de herencia autosómica recesiva, en los que está alterado alguno de los pasos necesarios para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Afecta por igual ambos sexos y suele haber consanguinidad de los padres. La producción defectuosa de hormonas tiroideas aumenta la producción de TSH hipofisaria que produce un bocio compensador que puede desarrollarse en cualquier momento desde el nacimiento hasta la edad adulta. (45,90)

5.4.2. HIPOTIROIDISMOS CONGÉNITOS TRANSITORIOS.

5.4.2.1. AUTOINMUNE TRANSITORIO:

El paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos maternos bloqueantes puede producir hipotiroidismo transitorio. Son hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis autoinmune o enfermedad de Graves) con anticuerpo bloqueante del receptor de TSH (TSH-Rb) o inmunoglobulinas bloqueantes del crecimiento tiroideo. Su incidencia e intensidad depende directamente del título de anticuerpos y variará en cada embarazo. El 50% de los niños con hipotiroidismo autoinmune neonatal presentan anticuerpos anti-segundo coloide positivos, que persisten en el 30%.

5.4.2.2. TRANSITORIO IATROGÉNICO:

El hipotiroidismo transitorio neonatal en niños con madres con enfermedad de Graves que toman fármacos antitiroideos, estos pacientes presentan función tiroidea normal en pocos días, sin necesitar tratamiento. El hipotiroidismo adquirido por drogas antitiroideas a través de la lactancia materna es muy raro, pero su uso exige una monitorización del crecimiento y desarrollo de la función tiroidea.

5.4.2.3. POR ALTERACIONES EN EL APORTE DE YODO:

DÉFICIT DE YODO:

El yodo es un elemento traza esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. Las necesidades de yodo están entre 50 y 150 microgramos/ día, que representa la cantidad de yodo liberada por la hormonas tiroideas en los tejidos periféricos y no recuperada por la glándula tiroidea; Se incrementan hasta 175 y 200 microgramos/día durante el embarazo y lactancia.

Cuando la ingesta diaria de la madre durante el embarazo y la lactancia es correcta, la leche humana contiene cantidades adecuadas de yodo (valor medio 7 microgramos/ dl; 10 microgramos /100 Kcal.) Cuando no se aportan los requerimientos fisiológicos de yodo aparecen los trastornos por deficiencia de yodo. (Tabla No. 3) (80,95)

TRASTORNOS POR CARENCIA DE YODO
A.- Trastornos debidos a la deficiencia de yodo: <i>1A. Feto.</i> Abortos, aumento de la mortalidad perinatal, cretinismo endémico. <i>2A. Niño y adolescente.</i> Aumento de la mortalidad infantil, bocio, hipotiroidismo congénito o adquirido y retraso del desarrollo físico y mental.
B.- Cretinismo endémico. <i>1 B. Cretinismo endémico neurológico.</i> retraso mental más lesiones neurológicas (alteraciones de la motricidad, diaplejía espástica, sordomudez, estrabismo) sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de hipotiroidismo congénito. <i>2 B. Cretinismo endémico mixedematoso.</i> Retraso mental con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hipotiroidismo Congénito. <i>3 B. Retraso mental endémico.</i> Retraso mental sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de hipotiroidismo Congénito.

TABLA No. 3
Trastornos por carencia de yodo

En el feto las consecuencias del déficit intenso de yodo son catastróficas. Las deficiencias neurológicas son más graves que las que resultan de un hipotiroidismo congénito esporádico y se inician en una edad temprana, durante el primer trimestre de la gestación. Durante el embarazo, la carencia de yodo deprime la función tiroidea materna (T4 baja, T3 normal) y fetal.

Los embriones y fetos son deficitarios de T4 y van siéndolo cada vez más de T3. El tiroides fetal no puede compensar la falta de T4 y T3 al no disponer de yodo, afectándose de forma grave e irreversible el desarrollo cerebral (las hormonas tiroideas son necesarias para la maduración neuronal, sinapsis nerviosas, mielinización y arborización de dendritas) aunque se inicie el tratamiento inmediatamente. Solo la profilaxis yodada administrada antes del comienzo de la gestación es efectiva. En las zonas de bocio endémico la carencia de yodo más grave da lugar al cretinismo endémico (tabla No. 3) (90)

En el recién nacido la carencia de yodo puede producir hipotiroidismo congénito transitorio, con elevaciones transitorias de la TSH que son detectadas en los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito, que obligan a una segunda llamada en los programas de tamiz neonatal. La aparición de este trastorno funcional en el período neonatal se relaciona con la inmadurez del desarrollo, sobre todo de la glándula tiroides y por ello se presenta con más frecuencia en niños prematuros. (95,99)

EXCESO DE YODO:

El exceso de yodo puede bloquear la función tiroidea al producir el efecto Wolf Chaikoff: inhibición de la yodación de tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento de la secreción de TSH. El recién nacido a término, y especialmente el prematuro absorben con gran avidez el yodo transcutáneamente, incluso con piel íntegra, por lo que los compuestos yodados (como el antiséptico Povidona yodada) no deben ser utilizados en Perinatología.

5.4.3. SUBTIPOS DE HIPOTIROIDISMO CARACTERIZADOS MOLECULARMENTE

En las figuras No.17 a la figura No. 20 se exponen los pasos susceptibles de alteraciones en el desarrollo embriológico del tiroides (105)

Nota: Las Figuras incluyen información sobre la función de cada proteína, la nomenclatura actualizada del gene que las codifica y el fenotipo clínico diferenciado de hipotiroidismo a que conducen las alteraciones moleculares en estas proteínas, junto al tipo de herencia conocida para cada enfermedad.

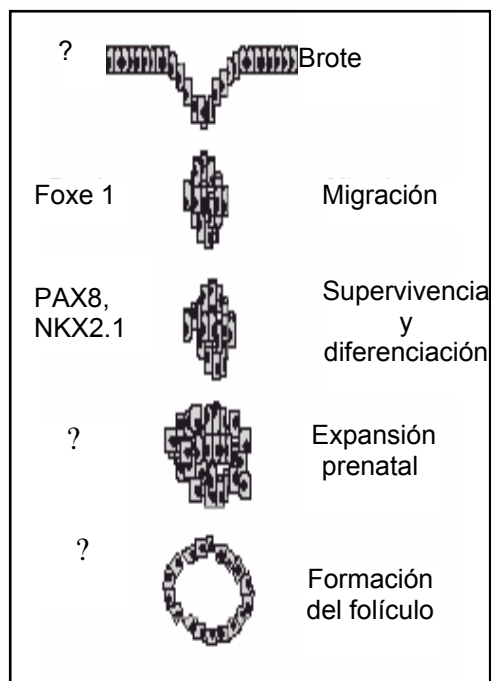


Figura No. 17

Biología molecular del desarrollo embriológico de la glándula tiroides.

Gen	Locus	Función de la proteína	Fenotipo clínico	Herencia
FOXE1	9q22	Regulación transcripcional de genes implicados en migración del brote tiroideo y Procesos embriológicos de línea media.	Agnesia de tiroides, y labio leporino	A.R
PAX8	2q 13-14	Regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración.	Hipoplasia y/o ectopia del tiroides con HC profundo	A.D
NKX2.1	14q 12-q21	Regulación transcripcional de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de células tiroideas en migración.	Hipoplasia tiroidea y/o elevación de la TSH.	A.D

Tabla No. 4

Biología molecular de las alteraciones en el desarrollo embriológico de la glándula tiroides.

Los factores responsables del "brote" inicial del primordio tiroideo desde el intestino primitivo anterior, de la expansión celular prenatal del rudimento tiroideo y de la formación de los folículos permanecen sin identificar.

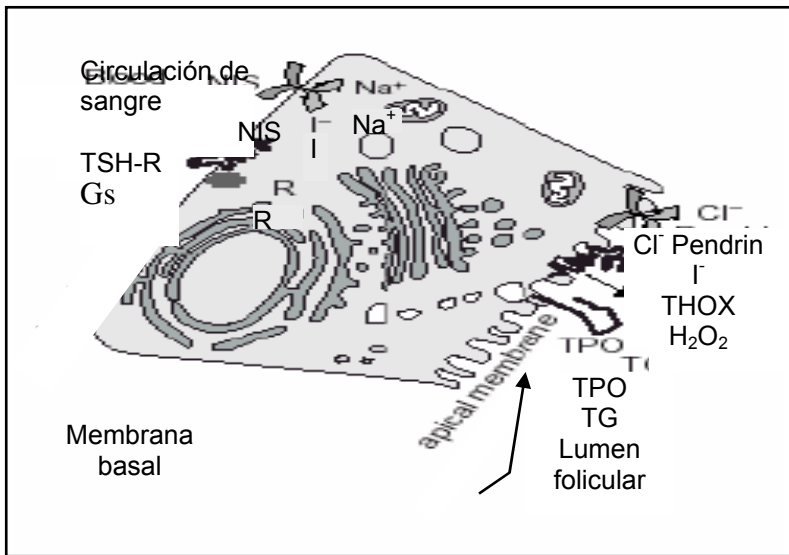


Figura No. 18
Biología molecular de la hormonogénesis tiroidea

Gen	Locus	Función proteína	Fenotipo clínico	Herencia
TSH-R	14q31	Activación de vías metabólicas específicas de tiroides	Hipoplasia tiroidea a HC profundo. Hipertirotropinemia eutiroidea	A.R, A.D.
GNAS1	20q13	Transducción de señales desde CPCPRs para estimular la adenil – ciclasa	Resistencia a TSH y/o osteodistrofia hereditaria de Albright	A.D.
NIS	19p13	Transporte basal de yodo desde el torrente sanguíneo hacia dentro de la célula tiroidea	HC profundo o moderado Bocio eutiroideo	A.R
TG	8q24	Matriz (pro-hormona) para la síntesis y almacenamiento de hormona tiroidea	Bocio e HC profundo o moderado Bocio eutiroideo	A.R.
TPO	2p25	Nodación de residuos tirosil de la tiroglobulina (organificación y acoplamiento de yodotirosinas para formar T3 y T4	HC profundo debido a TIOD	A.R.
PDS	7q31	Transporte de yodo desde el citoplasma al lumen folicular	“Síndrome de Pendred”. Sordera y bocio o hipotiroidismo moderado debido a PIOD	A.R.
THOX2	15q21	Generación de H ₂ O ₂ en el folículo tiroideo	HC permanente y profundo (TIOD) HC transitorio y moderado (PIOD)	A.R. A.D.

Tabla No. 5
Proteínas implicadas en la síntesis de hormona tiroidea

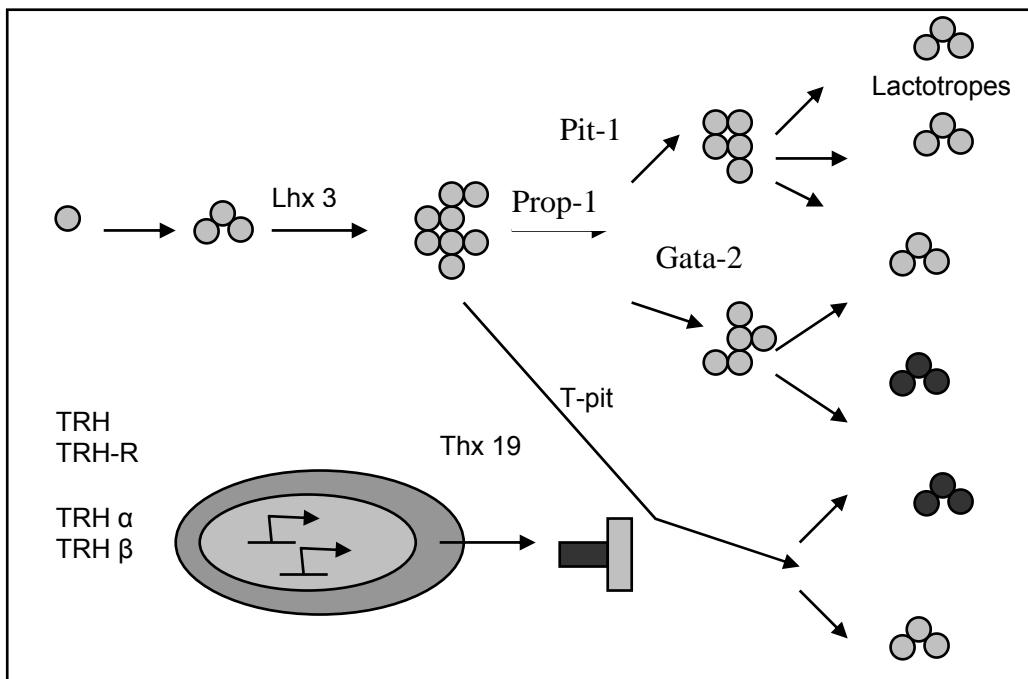


Figura No. 19

Biología molecular de la diferenciación celular hipofisiaria con alteración de la línea celular tirotrona

Proteínas implicadas en el desarrollo y función de las células tirotrona de la hipófisis. La expresión ordenada en tiempo y espacio de una serie de factores de transcripción hipofisiarios gobierna la diferenciación de las líneas celulares de la hipófisis. La secreción de TSH por parte de las células tirotrona requiere la estimulación del péptido hipotalámico TRH y la expresión adecuada de los genes del receptor de TRH (TRH-R), TSH- a (CGA) y TSH-b(TSHB). Pit-1 es el homólogo en el ratón del factor POU1F1.

Gen	Locus	Función proteína	Fenotipo clínico	Herencia
HESX1	3q21	Regulación de transcripción génica implicada en la diferenciación de todas las líneas celulares hipofisarias, nervios ópticos y estructurales cerebrales	Displasia septo-óptica, hipoplasia nervio óptico, CPHD y agenesia estructuras cerebrales de línea media	A.R.
LHX3	9q3.4	Regulación de la transcripción génica implicada en la diferenciación de las líneas celulares de hipófisis anterior.	Deficiencia de TSH, GH, FSH y LH junto a una limitación para rotar la cabeza	A.R.
PROP1	5q	Transcripción génica implicada en ontogénesis y diferenciación de las líneas celulares de hipófisis anterior, excepto corticotropa y melanotropa.	CPHD	A.R.
POU1F	13p11	Transcripción génica implicada en diferenciación de tirotrona, lactotropa y somatotropa.	Deficiencia de TSH, GH y PRL	A.R. A.D
TRH	3q13	Activación del receptor de TRH	No definido	-
TRH-R	8q23	Activación de la señal de transducción que lleva a la secreción de TSH en la célula tirotrona	Hipotiroidismo central aislado de expresión tardía y retraso de crecimiento	A.R.
TSHA	6q21	Activación de GPCRs (dimerización con la cadena)	Deficiencia de hormonas glicoproteicas	-
TSHB	1p13	Activación del R-TSH (dimerización con la cadena)	Deficiencia aislada y hereditaria de TSH	A.R.

TABLA No. 5

Proteínas implicadas en el desarrollo y función de las células tirotrona de la hipófisis

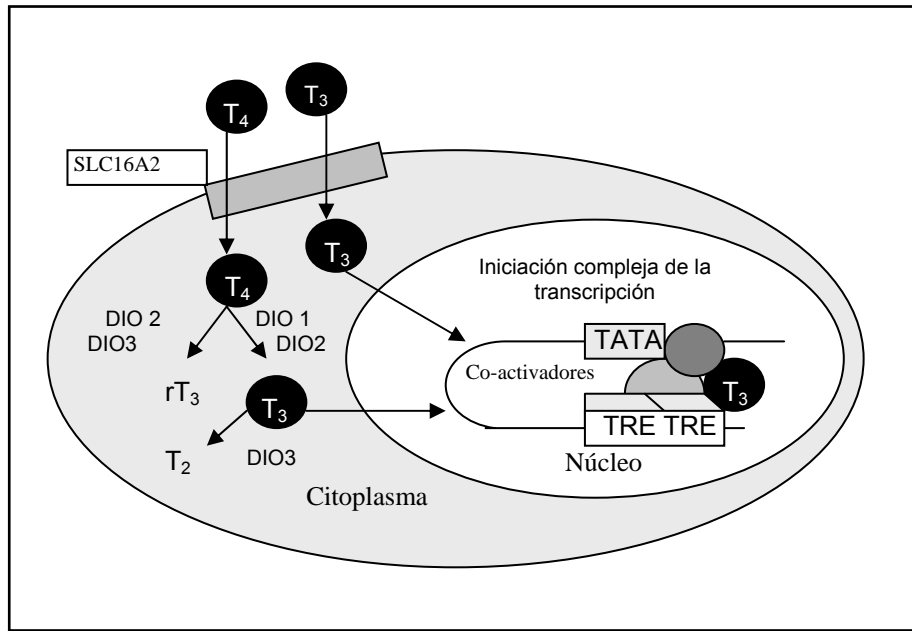


FIGURA No. 20

Biología molecular de las alteraciones en la disponibilidad intracelular y la acción de la hormona tiroidea en tejidos periféricos

Gen	Locus	Función de proteína	Fenotipo clínico	Herencia
THRA	17q11	Unión a T ₃ en el núcleo celular y transcripción de genes diana de T ₃ .	No identificado en humanos	No identificada
THRB	3p23	Unión a T ₃ en el núcleo celular y transcripción de genes diana de T ₃ .	Resistencia a hormonas tiroideas	AR, AD
SLC16A2	Xq13	Transporte de hormonas tiroideas dentro de las células periféricas.	Hormonal T ₃ , TSH, rT ₃ y T ₄ . Hipotonía cuadriplegia espástica disfonía, y retraso de desarrollo	Ligada al X
DIO1	1p32	Desyodación de T ₄ a T ₃ en hígado y riñón.	Hipertiroxinemia eutiroidea, mutaciones no identificadas	No identificada
DIO2	14q24	Desyodación de T ₄ a T ₃ en hígado y riñón hipófisis, tiroides, músculo y cerebro.	No descrito (se sospecha resistencia hipofisiaria a HT)	No identificada
DIO3	14q32	Desyodación de T ₄ a rT ₃ y de T ₃ a T ₂ en placenta, cerebro y vasos sanguíneos.	Hipotiroidismo profundo asociado a hemangiomas gigantes. Mutaciones no identificadas.	No identificada

TABLA No.6

Proteínas implicadas en la disponibilidad intracelular y la acción de la hormona tiroidea en tejidos periféricos

El transportador SLC16A2 muestra un transporte preferente de T₃ y no de T₄.

5.5. FENOTIPOS SINDRÓMICOS DE HIPOTIROIDISMO DE RECIENTE CARACTERIZACIÓN MOLECULAR.

Veamos algunos ejemplos:

SÍNDROME POR DEFECTO DEL TRANSPORTADOR DE HORMONA TIROIDEA SLC16A2.

SLC16A2 es una proteína transportadora de membrana, recientemente caracterizada como un transportador selectivo de hormona tiroidea. El espectro clínico de los pacientes incluye una particular resistencia a hormonas tiroideas con elevación marcada de T3 y moderada de TSH en plasma, y con disminución intensa de T3 reversa y moderada de T4. Lo más florido de la presentación clínica es una abigarrada serie de alteraciones neurológicas que incluye un retraso global de desarrollo, la presencia de hipotonía central, cuadriplegia espástica, movimientos distónicos y alteraciones de la visión y auditivas. El gen SLC16A2 está situado en el cromosoma X, por lo que el síndrome es muy florido en varones, aunque el perfil hormonal descrito, más leve, se ha encontrado también en mujeres afectas, sin la presencia de alteraciones neurológicas.

5.6. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS GENES IMPLICADOS EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

El gen *THOX2*, implicado en la producción de H₂O₂ en el folículo tiroideo, un paso esencial en la síntesis de hormonas tiroideas. En el tamizaje de mutaciones en el gen *THOX2* en niños con hipotiroidismo congénito "idiopático". Se identificaron cuatro mutaciones inactivadoras que conducían al truncado prematuro de la proteína *THOX2*.

Un paciente con hipotiroidismo congénito permanente y profundo es portador de una mutación en ambos alelos del gen. En otros pacientes, en los que uno sólo de los alelos se encuentra mutado, presentan un hipotiroidismo más moderado, asociado con defectos parciales de organificación del yodo (descargas parciales en el test del perclorato) El hipotiroidismo de estos niños tiene una expresión clínica transitoria. Estos hallazgos muestran el papel crucial de la oxidasa tiroidea *THOX2* en la producción de H₂O₂ en el tiroides, pues la inactivación funcional de los dos alelos de este gen impide completamente la síntesis de hormona tiroidea.

La clonación del gen *DEHAL1*. Este nuevo gen se expresa de manera intensa en tiroides y también en hígado, riñón y glándula mamaria. Las proteínas codificadas a partir de este gen pertenecen a la familia de las nitroreductasas, enzimas que usan flavin mono nucleótido (FMN) como cofactor. Recientemente se ha demostrado que la función de esta proteína es la deshalogenación de yodotirosinas (mono-yodotirosina, MIT, y di-yodotirosina, DIT), los principales subproductos yodados generados durante la síntesis de hormona tiroidea. Esta actividad enzimática es crucial para el reciclaje de yodo dentro de la glándula tiroidea, que es reutilizado en la hormonogénesis. En consecuencia, *DEHAL1* es el mejor gen candidato para la deficiencia de deshalogenasa tiroidea, una enfermedad que causa hipotiroidismo congénito y bocio a través de la pérdida excesiva de yodo, en forma de MIT y DIT, en orina.

El gen denominado NM41, que se expresa en tiroides y en las células endocrinas del estómago y el pulmón. Está localizado en el brazo largo del cromosoma 16. La correspondiente proteína tiene homologías con las llamadas proteínas cystine-knot, moléculas secretables fuera de las células que se sabe juegan un papel importante en morfogénesis.

Es pertinente señalar en este momento que los niños con síndrome de Down (trisomía 21) manifiestan alteraciones tiroideas consistentes en: Una moderada disminución de los niveles de T4 y elevación moderada de TSH detectables en el tamizaje neonatal. La fisiopatología de esta alteración es desconocida, aunque existen evidencias que apoyan la existencia de una alteración primaria de la glandula tiroides y descartan una falta sugerida de bioactividad de la TSH de estos pacientes.

6. CLÍNICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

1) En el recién nacido:

La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito no pueden ser distinguidos de un recién nacido normal durante el primer mes de vida. Solamente presentan signos y síntomas sugerentes de este diagnóstico el 5% de los casos, presentan cifras de T4 plasmática prácticamente indetectables. Los programas de detección precoz son necesarios ya que el diagnóstico clínico (llanto ronco, ictericia prolongada, fontanela posterior $> 5 \text{ mm}^2$) es sólo sugerente de hipotiroidismo, debiendo siempre comprobarse analíticamente esta sospecha. El crecimiento somático no está afectado en el recién nacido hipotiroideo, ni siquiera en los casos de Atireosis, que presentan peso y talla normales.

Hay tres alteraciones importantes en el hipotiroidismo del recién nacido:

- alteración del desarrollo neurológico
- alteración del crecimiento
- presencia de mixedema

El mixedema es un tipo de edema o "hinchazón" que no es por retención de agua, sino un tipo de edema de consistencia firme, que se acompaña de piel muy reseca, ligeramente escamosa y gruesa.

En el recién nacido las manifestaciones serían:

- [Suturas separadas](#) ampliamente y una gran fontanela posterior
- Fontanela grande y una fontanela posterior (puntos blandos)
- Rasgos faciales de apariencia triste
- Cabello seco y frágil y línea de implantación del cabello baja
- Cuello corto y grueso con almohadillas de grasa
- Retraso en el crecimiento
- Extremidades cortas
- Manos anchas con dedos cortos
- Pelo seco, áspero y escaso
- Mixedema
- Hipotonía
- Voz o llanto ronco
- Respiración ruidosa
- Macroglosia
- Consumo de oxígeno y generación de calor: intolerancia al frío, ganancia de peso.
- Efecto en el SNC: somnolencia, coma
- Efecto cardiovascular: bradicardia/insuficiencia cardíaca
- Respuesta de centros respiratorios: hipoxia e hipercapnia
- Efecto hematopoyético: anemia
- Efecto músculo-esquelético: alterada osificación/relajación lenta
- Efectos endocrinos: hiperprolactinemia, anovulación y alteración del crecimiento

2) En el lactante y niño mayor:

Si el hipotiroidismo congénito no es diagnosticado y tratado durante el período neonatal, aparece un cuadro clínico muy característico, considerado como una reliquia histórica en los países que han desarrollado programas de tamizaje neonatal.

El retraso de crecimiento es disarmónico, con extremidades cortas, y un intenso retraso de la maduración ósea y dental. La afectación psíquica y neurológica se manifiestan precozmente, existe somnolencia y retraso en las adquisiciones psicomotoras. La locución comienza tardíamente y si el tratamiento se demora quedará muy alterada. Los trastornos del aprendizaje son comunes y el retraso mental puede ser grave e irreversible. Se presenta cifosis dorsal muy pronunciada por la deformidad en cuña de las últimas vértebras dorsales o primeras lumbares; Abdomen prominente por hipotonía de la pared, siendo frecuente la existencia de hernia umbilical. (Figura No.22) (100) Es un paciente apático que se mueve poco, aunque la hipotonía es característica, algunos casos muestran una musculatura bien desarrollada, con hipertonía (síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne)

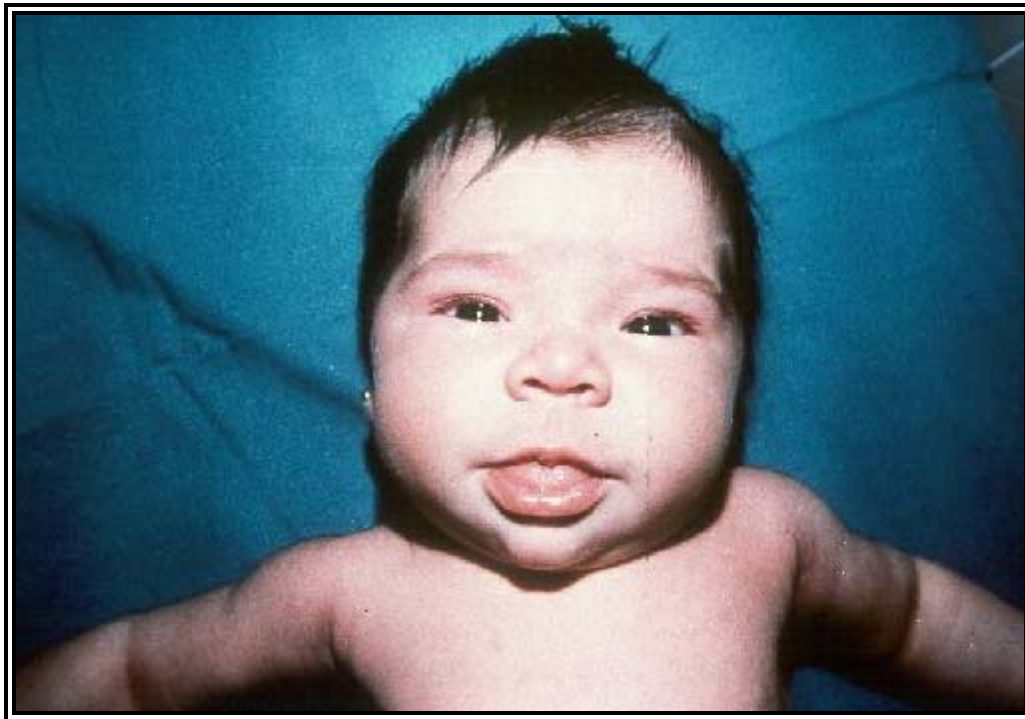


FIGURA No. 22
Características clínicas del hipotiroidismo congénito

La carencia de hormonas tiroideas también puede producir estreñimiento, dificultad respiratoria, anemia y trastornos endocrinos con alteración de la secreción de GH y función corticosuprarrenal.

Por la falta de hormonas no se metabolizan los mucopolisacáridos protéicos de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo de la piel y otros órganos. Dicho compuesto atrae agua y sodio del compartimiento vascular y esta mezcla glucoprotéica produce el mixedema. Este se presenta como una infiltración que "hincha" la piel pero como es elástico, luego de ser comprimido por el dedo no deja la marca como el edema común. Se le ve donde existe abundante tejido celular subcutáneo laxo como los párpados, dorso de las manos y pies, parte superior del dorso e inferior de la nuca. El mixedema de la lengua lleva a la macroglosia y esta lengua grande queda comprimida contra las arcadas dentarias con lo que se imprime la marca de los molares o incisivos en sus bordes. El mixedema de las cuerdas vocales junto con el de la lengua comunica a la voz un tono áspero y grueso. Hay otras alteraciones en la piel como la frialdad (por el hipo metabolismo y la vasoconstricción), sequedad (hiposecreción sudoral y sebácea) y aspereza (descamación e hiperqueratosis peri folicular). El pelo y vello corporal se vuelven secos y quebradizos con caída pero no con alopecia porque queda un corto tallo sobresaliendo del folículo.

El hipometabolismo e infiltración del sistema nervioso central origina disminución de la actividad mental con bradipsiquia, astenia, torpeza mental, somnolencia e indiferencia.

El mixedema y la hipoactividad del músculo esquelético ocasionan bradiquinesia con escasa tendencia a la actividad física. Es típico que el reflejo aquilino o rotulando sea lento. Las mismas alteraciones en el miocardio ocasionan bradifigmia con cardiomegalia. Estas alteraciones más la eventual hipertensión arterial por la vasoconstricción pueden llevar a la insuficiencia cardíaca. Hasta un 8% de los casos de hipotiroidismo congénito se asocia a otras malformaciones congénitas, siendo las cardíacas las más frecuentes.

La hipomotilidad de la fibra muscular lisa digestiva junto con la hiposecreción de sus glándulas produce una importante constipación.

Si el cuadro sigue progresando y no se ha reconocido ni tratado, se produce un retraso del desarrollo neurológico y esquelético. Los huesos del cráneo no se cierran, se retrasa la formación del hueso de las extremidades y presentan anomalías. 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 psíquica.

El desarrollo mental final está en relación con el tiempo de inicio del tratamiento y el pronóstico es mejor si este se inicia antes de los 3 meses de vida; por esta razón la detección precoz de los casos de hipotiroidismo congénito constituye una prioridad básica y el tamizaje neonatal es el método ideal para tal acción.

Los síntomas derivados del hipotiroidismo son el resultado de una disminución de la velocidad del metabolismo y por tal motivo afectan múltiples sistemas y órganos.

No se encuentran alteraciones en los indicadores peso, talla y perímetro cefálico, con relación a estándares normales. La mayoría de los recién nacidos tenían puntaje bajo de Apgar al primer minuto, recuperándose a los cinco minutos (ver apéndice)

3) Otras situaciones:

En las dishormonogénesis un signo clínico característico es el bocio (un 20% en el período neonatal). En el hipotiroidismo congénito hipotálamo-hipofisario los síntomas de hipotiroidismo son de intensidad moderada. En los síndromes de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas la sintomatología es heterogénea y no patognomónica. En el síndrome de resistencia de los tejidos periféricos a la hormona tiroidea el paciente no tiene mecanismo compensativo mediado por TSH y puede padecer un estado hipo metabólico y un cuadro de hipotiroidismo.

6.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En resumen un diagnóstico de hipotiroidismo congénito incluye:

Screening:

TSH mayor a 50mcU/ml positivo
TSH 10-50mcU/ml - dudoso

Analítico:

T4libre y TSH
Anticuerpos anti-TGB, anti-TPO, bloquean tes
Tiroglobulina
Ioduria en madre

Radiológico:

Pie menor de 2 años, carpo mayor de 2 años
Ecografía
Gammagrafía
Psicomotor
Auditivo

Reevaluación:

3 años

Para la confirmación diagnóstica, además de los datos clínicos obtenidos con el examen físico, se dispone de pruebas de función tiroidea (in vivo e in vitro), técnicas de visualización tiroidea y biopsia tiroidea con aguja fina.

El hipotiroidismo congénito debe de diagnosticarse y tratarse antes de que las manifestaciones clínicas se presenten, ya que cuando una o más existen, el daño neurológico es irreversible y condicionará retraso mental. (95,104)

6.2. PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA.

No hay más que una forma de hacer el diagnóstico: Valoración de Niveles Hormonales en Sangre, básicamente valoración de TSH. Las pruebas de función tiroidea (tabla No.7) (80,87)

Las pruebas de función tiroidea miden el nivel de actividad de la glándula tiroidea, y contribuyen a identificar la causa de disfunción tiroidea. Para el manejo de las pruebas tiroideas en forma correcta hay que tener en cuenta que **los niveles de T4 en el recién nacido y durante los dos primeros meses (entre 6.5 y 16.3 ug/dl) son sensiblemente mayores que los del adulto.** Debe de tener esto en cuenta, porque las cifras referentes de normalidad que dan los laboratorios generalmente se refieren a valores normales en el adulto.

Hay que remarcar que las pruebas de laboratorio conllevan el riesgo de que hasta un 6 a 12% de los casos tengan falsos negativos.

PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA
1 - Concentración de productos secretados: Tiroxina total (T4) y tiroxina libre (FT4) Triyodotironina total (T3), triyodotironina libre (FT3) y triyodotironina inversa Tiroglobulina (TG)
2 - Proteínas transportadoras: globulina transportadora de tiroxina (TGB) prealbumina fijadora de tiroxina (TBPA) albúmina
3 - Hormona estimulante del tiroides (TSH): nivel basal liberación de TSH inducida por TRH
4 - Anticuerpos antitiroideos: anti tiroglobulina (Ac TG) anti peroxidasa (Ac TPO) anti receptor de TSH bloqueante (TSH-Rb)
5 - Yoduria

TABLA No. 7
Pruebas de función tiroidea

Los valores normales de hormonas tiroideas en el niño son: (tabla No. 8) (80)

Valores normales de TSH y FT4		
Edad	TSH (mU/L)	Libre T4 (ng/Dl.)
1-4 d	1.0-39.0	2.2-5.3
2-20semanas	1.7-9.1	0.9-2.3
5-24 meses	0.8-8.2	0.8-1.8
2-7 años	0.7-5.7	1.0-2.1
8-20 años	0.7-5.7	0.8-1.9
21-45 años	0.4-4.2	0.9-2.5

TABLA No. 8
Valores normales de hormonas tiroideas

6.3 VISUALIZACIÓN DEL TIROIDES.

6.3.1 ECOGRAFÍA TIROIDEA.

Es de gran interés en la evaluación, diagnóstico etiológico y caracterización fenotípica de pacientes con hipotiroidismo congénito.

El estudio permite la caracterización de las anomalías fenotípicas suplementarias con la presencia de quistes en el lugar tiroideo vacío y anomalías asociadas del desarrollo del timo. Estos quistes pueden estar relacionados con la persistencia de los últimos cuerpos branquiales o residuos celulares de origen tiroideo que habrían migrado normalmente durante la vida embrionaria a través del tracto tirogloso en sujetos con una atirosis o una ectopia glandular.

Aunque esta prueba no es útil para medir la función tiroidea, tiene gran importancia porque ofrece una fácil visualización de la localización y anatomía tiroideas. Debido a las dificultades técnicas para su realización en el período neonatal es poco útil para el diagnóstico de las Disgenesias (ectopias)

Una ventaja de esta prueba es que al ser una exploración no agresiva puede repetirse a intervalos diversos para vigilar los cambios de tamaño, volumen y aspecto de los nódulos. Permite asimismo valorar las estructuras que rodean a la glándula tiroideas.

6.3.2. GAMAGRAFÍA TIROIDEA.

La gamagrafía de la glándula tiroidea con Yodo 123 permite precisar la causa del hipotiroidismo. Cuando la glándula está en su sitio, un test de perclorato positivo habla a favor de una alteración de la organificación del yodo. La gamagrafía se realiza casi siempre en el periodo neonatal. Solo es interpretable cuando la TSH está elevada y se realiza generalmente antes o en la semana que sigue al inicio del tratamiento.

Si es posible con I-123 y si no se dispone de este elemento con 99 Tc. No hay ningún riesgo de irradiación para el tiroides fetal y podemos apreciar si el niño tiene tiroides o si tiene un tiroides ectopico, es decir, fuera de su localización habitual.

El estudio debe realizarse dentro de las 24 horas de su diagnóstico. Si no es posible, se iniciará tratamiento hormonal, pudiendo retrasar la realización del estudio hasta un máximo de 72 horas, ya que sobrepasado este plazo suele salir falseado el estudio isotópico. En ningún caso de retraso de estudios está justificado el retraso en el tratamiento hormonal de estos niños

De los radioisótopos disponibles, el yodo 131(larga vida media, emisión beta) y el yodo 123 ha sido sustituido por el tecnecio 99. Debido a la semejanza entre los iones de yodo y tecnecio, este último es atrapado por el tiroides y, aunque no llega a ser organificado, permanece el tiempo suficiente en el interior de la glándula para permitir la realización de estudios morfológicos. Su corta vida media, bajo costo, ausencia de emisión beta y excelente emisión de energía gamma, le hacen especialmente útil en patología infantil. (Tabla No. 9)

PATRONES GAMMAGRÁFICOS EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
<p>A.- Hipotiroidismo congénito:</p> <p>Ausencia de visualización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agenesia tiroidea • Exceso de yodo durante la gestación • Autoinmune (Ac. Bloque antes TSH-Rb) • Alteración de la captación de yodo <p>Tiroides ectopico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ectopia • Tiroides sublingual <p>Tiroides eutopico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia tiroidea • Dishormonogenesis • Cretinismo endémico • Fármacos antitiroides (gestación) • Autoinmune • Inmadurez hipotalámica • Prematuridad / bajo peso

TABLA No. 9
Patrones gamagráficos en el hipotiroidismo congénito

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO (PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA).

No constituye una prueba diagnóstica de rutina en la práctica pediátrica.

6.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Existen patologías diversas que pueden dar lugar a alteraciones en los niveles de hormona tiroidea.
(Tabla No.10)

INFLUENCIAS DE DIVERSAS ALTERACIONES EN LOS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS
A. Disminución de tiroxina:
1.- Hipotiroidismo
2 - Disminución de la capacidad de fijación:
a. disminución de la concentración de TBG
b. inhibición competitiva de la fijación:
- fármacos
3 - Tratamiento de triyodotironina
4 - Alteración del metabolismo periférico:
a. hidantoínas
b. fenobarbital
c. carbamacepina
B. Disminución de triyodotironina:
1 -Hipotiroidismo severo
2 - Disminución de la capacidad de fijación
3 - Disminución de la conversión periférica:
a. anorexia nerviosa
b. inducida por fármacos
- corticoides
- propanolol

TABLA No. 10
Influencias de diversas alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas

6.4.1 TAMIZAJE NEONATAL.

Los programas de detección neonatal de errores congénitos del metabolismo son programas dirigidos a la identificación y tratamiento precoz de las enfermedades endocrino-metabólicas que provocan una afectación severa del individuo y que se asocian con retraso mental, el cual aumenta con el retraso del diagnóstico y la instauración del tratamiento.

Una intervención médica adecuada en el tiempo reduce la morbilidad-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas a estas enfermedades.

Se les conoce con diversos nombres:

- A) Programa de detección precoz neonatal de metabolopatías congénitas
- B) Programa de detección precoz neonatal de errores innatos del metabolismo
- C) Programa de screening neonatal
- D) Programa de cribado precoz neonatal endocrino-metabólico
- E) Popularmente se conoce como “Prueba del talón”

ENFERMEDADES INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE TAMIZAJE NEONATAL.

Cada Centro de Detección Precoz Neonatal establece cuales son las enfermedades incluidas en su programa (las únicas patologías comunes a todos los Centros son el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria) y su estrategia de obtención de la muestra (extracción única y/o doble extracción). Otras enfermedades que se incluyen:

1. Hiperfenilalaninemias
2. Hiperplasia suprarrenal congénita
3. Otras aminoacidopatías en sangre
4. Otras aminoacidopatías en orina
5. Déficit de biotinidasa
6. Fibrosis quística
7. Galactosemia
8. Hemoglobinopatías

Para que una enfermedad sea incluida en un programa de detección precoz en el Sistema Público de Salud, debe cumplir con determinados puntos (Tabla No.9) establecidos por el “Committee on Screening for Inborn Errors of Metabolism, Genetic Screening : Programmes, Principles and Research. National Academy of Sciences, Washington DC.” en 1975, que mantienen su vigencia en la actualidad. El cumplimiento de estos criterios es la causa de que muy pocas enfermedades metabólicas hereditarias, sean susceptibles de formar parte de un programa de detección sistemática neonatal (Tabla No. 11) (92, 95)

CRITERIOS DE UNA ENFERMEDAD PARA INCLUIRSE EN UN PROGRAMA DE DETECCIÓN NEONATAL

1. La enfermedad cursa con morbilidad mental o física severa y/o mortalidad si no se diagnostica en el periodo neonatal.
2. La búsqueda clínica mediante un simple examen físico no es efectiva y no identifica la enfermedad en este periodo.
3. Existe un tratamiento efectivo disponible.
4. El tratamiento precoz mejora significativamente el pronóstico.
5. La enfermedad tiene una incidencia relativamente elevada: > 1 por 10,000-15,000 recién nacidos.
6. Existe una prueba analítica de cribado, rápido, sencillo, fiable y de bajo costo.

TABLA No. 11

Criterios de una enfermedad para incluirse en un programa de detección neonatal

Existen una serie de condicionantes a la hora de realizar un programa de cribado neonatal:

1. recursos sanitarios
2. momento de alta de la maternidad
3. partos domiciliarios
4. dispersión geográfica
5. recursos socioeconómicos
6. otros

Y las características propias de cada centro:

- .entorno geográfico
- .infraestructura y organización

Todas las características anteriores justifican las distintas estrategias de obtención de los especímenes a analizar.

La detección de algunas alteraciones genéticas y/o metabólicas congénitas en los primeros días de vida posibilita la instauración de tratamiento de manera temprana, lo que evita o disminuye las consecuencias de estas enfermedades.

Los programas de detección precoz neonatal han demostrado una alta eficacia al permitir el diagnóstico inmediato de estas patologías. Estos programas se basan en la realización de un análisis bioquímico de muestras de sangre periférica obtenidas del recién nacido.

Un programa de detección precoz debe cumplir los siguientes objetivos fundamentales:

1. La detección precoz neonatal debe dar cobertura al 100% de los recién nacidos vivos en el área de población de cada Centro de Detección Neonatal.
2. El tratamiento de los casos detectados como positivos debe iniciarse antes del primer mes de vida.
3. La prevención del daño cerebral causado por la enfermedad
4. El permitir un diagnóstico oportuno y eficaz.
5. El constituir un acto de medicina preventiva.

A partir del uso de muestras de sangre entera absorbidos en papel filtro, se utilizan diferentes métodos para cuantificar primero tiroxina (T4) en el suero y posteriormente la hormona estimulante de la tiroides (TSH) Estos constituyen la base para los programas de detección en los recién nacidos de hipotiroidismo congénito y neonatal.

En nuestro país el tamiz neonatal es actualmente una acción obligatoria para todos los centros que brindan atención materno infantil según le establece la norma oficial Mexicana 007-SSA2-1993 (Ver apéndice)

Actualmente se emplean varios métodos de laboratorio para realizar el tamizaje neonatal, como puede ser Radioinmunoanálisis (RIA), Quimioluminiscencia y fluoroinmunoanálisis (FIA).

Existen datos estadísticos que indican que en todo el mundo se tamizan aproximadamente 12 millones de niños y se encuentran 3,000 hipotiroideos anualmente.

En general, la obtención de la muestra de sangre se realiza según dos estrategias alternativas:

1. **EXTRACCIÓN ÚNICA.** Se realiza a partir de las 48 h. de vida del recién nacido, con alimentación proteica instaurada. Este espécimen se utiliza para la detección de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, Galactosemia y fibrosis quística.
2. **EXTRACCIÓN DOBLE.** Se realiza una primera extracción a partir de las 48 h. de vida del recién nacido y antes del alta hospitalaria para la detección de hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita y una segunda extracción a partir del 5° día de vida para la detección de fenilcetonuria, Galactosemia y otras aminoacidopatías.

El método para el estudio se realiza en sangre impregnada sobre papel cromatográfico, donde se pueden analizar los metabolitos específicos para cada enfermedad.

TÉCNICAS DE OBTENCIÓN DE LA MUESTRA DE SANGRE (99, 103)

Métodos:

La obtención de la muestra de sangre periférica, se puede realizar utilizando distintas técnicas, avaladas por estudios sobre el dolor en los neonatos dependiendo de la zona de punción. Estas técnicas son:

1. Punción del talón. Es la más habitual y la que ha dado sobrenombre a la prueba.
2. Punción de una vena del dorso de la mano. Es menos dolorosa que la anterior.
3. Aprovechar la sangre de otra extracción, ya sea capilar o venosa.

A) Obtención de la muestra de sangre por punción en el talón. (Figura No. 23)

i) Equipo y Material

- .Papel cromatográfico
- .Lanceta
- .Gasas estériles
- .Desinfectante: isopropanol o alcohol 70°

ii) Procedimiento

1. Lavado de manos higiénico y colocación de guantes no estériles.
2. Hacer masaje en sentido descendente en la pierna en la que se realizará la punción.
3. Calentar el talón con agua o gasa tibia.
4. Limpiar el talón con una gasa estéril impregnada en isopropanol o en alcohol de 70° y dejar secar antes de proceder a la punción (no utilizar alcohol yodado)
5. Realizar la punción en la zona lateral interna o externa del talón, nunca en la zona central.
6. Realizar la impregnación del papel cromatográfico.



FIGURA No. 23
Punción del talón

B) Obtención de la muestra de sangre por punción de una vena del dorso de la mano

i) Equipo y Material.

- .Papel cromatográfico
- .Aguja metálica n° 25G o palomita n° 27G
- .Tijeras estériles
- .Gasas estériles
- .Desinfectante: isopropanol o alcohol 70°

ii) Procedimiento (figura No. 24)

*Lavado de manos higiénico y colocación de guantes no estériles. Si se utiliza palomita, cortar la prolongación dejando sólo 1.5cm. de la misma.

*Limpiar la zona elegida de la mano con una gasa estéril impregnada en isopropanol o en alcohol de 70° y dejar secar antes de proceder a la punción (no utilizar alcohol yodado)



FIGURA No. 24
Punción del dorso de la mano con palometa

La obtención de la muestra de sangre periférica se realiza por punción con lanceta en la zona lateral del talón o por punción de una vena periférica con aguja metálica nº 27, de manera que los círculos del papel soporte de la muestra queden bien impregnados.

Se deja que se forme espontáneamente la primera gota e sangre que se retira con una gasa estéril. La sangre debe de recogerse en una sola vez.

A) Realizar la impregnación del papel cromatográfico. (Tabla No. 12) (103)

IMPREGNACIÓN DEL PAPEL CROMATOGRÁFICO, ENVÍO DEL MISMO Y REGISTRO DE LA TÉCNICA

- 1.-Impregnar todos los círculos del papel cromatográfico con las gotas de sangre, de manera que la mancha sea igual en el anverso y en el reverso y evitando, si es posible, el contacto directo del cartón con la piel.
2. Dejar secar al aire en posición horizontal, alejado de cualquier fuente de luz o calor.
3. Comprobar que tanto el papel cromatográfico como la ficha de identificación están cumplimentados correctamente.
4. Introducir la ficha y el papel con la muestra ya seca en el sobre correspondiente y enviarlo al Centro de Detección Neonatal.
5. Anotar y firmar la realización del procedimiento: Día y hora de extracción, colocación del papel y la ficha dentro del sobre y fecha de envío, en la historia clínica del niño.
6. Anotar el día y la hora de extracción en la tarjeta de salud del niño.

TABLA No. 12

Impregnación del papel cromatográfico, envío del mismo y registro de la técnica

Observaciones.(103)

Situaciones en las que no es válida la muestra de sangre:

- a) Sangre obtenida antes de los plazos marcados por los Centros de Detección Neonatal.
- b) Sangre obtenida directamente de catéteres con alimentación parenteral u otros tratamientos.
- c) Sangre contaminada por alcohol, dedos, cremas, pomadas, orina, heces o leche.
- d) Cantidad insuficiente de sangre que no impregna los círculos por las dos caras.
- e) Sangre obtenida después de una transfusión. En los recién nacidos a los que se les ha realizado una transfusión de concentrado de hematíes o plasma, se debe esperar entre 7 días (periodo mínimo) y 14 días (periodo idóneo) para obtener la muestra de sangre, ya que es el tiempo necesario para que su plasma refleje los procesos metabólicos y el fenotipo del niño.

La prueba debe de realizarse en los 2–3 primeros días después del nacimiento, es decir, en la misma clínica en donde nace el niño, *la muestra se obtiene en el 3er día de vida, no antes de las 48 horas, por la elevación fisiológica de la TSH, que podría dar lugar a falsos positivos, ni más tarde del quinto día, con objeto de no retrasar más el tratamiento. (55,89)*

En los niños prematuros, en los recién nacidos enfermos críticos, en los que han sido sometidos a cirugía y en los gemelos se recomienda realizar una segunda toma de muestra a las 2 semanas de vida.

Es necesario comentar que los métodos de tamizaje neonatal se iniciaron en Canadá y Estados Unidos en el año 1972 siendo operativos en el año 1974. Y que los programas de tamizaje se pusieron en marcha, concomitantemente, en Norteamérica y Europa en el año 1974. En Europa, Rochiccioli (3), en 1974, fue el primero en comunicar un método de tamizaje neonatal, y junto con Illig (4), fueron los pioneros en el programa de detección precoz y en nuestro país el tamiz neonatal se inició en 1988.

6.5. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

La confirmación del diagnóstico se establece con la realización de un perfil Tiroideo completo y valores de hormona estimulante de tiroides (TSH) que permiten mostrar un déficit tiroideo.

BÚSQUEDA DE SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS ORIENTATIVOS

Existe evidencia de la escasa expresividad clínica de estos niños al nacimiento lo que valida el método de tamizaje. Para calcular el índice clínico del hipotiroidismo (índice de Letarte), (9,10) basado en la puntuación de síntomas y signos clínicos más frecuentes en niños con hipotiroidismo que en niños normales, se valoran con un punto cada síntoma de los siguientes: hernia umbilical, problemas de alimentación, hipotonía muscular, estreñimiento, macroglosia, hipoactividad, piel moteada; con 1.5 puntos se valora: piel seca, fontanela posterior amplia, facies cretínicas. La mayoría de los niños afectados de Hipotiroidismo congénito tienen un índice clínico casi normal. Los signos y síntomas asociados con mayor frecuencia y la valoración

de cada signo(Tabla No. 13) La puntuación máxima que se puede obtener son 13 puntos. Se considera patológico una puntuación igual o superior a 5. Más del 90% de los niños normales tiene una puntuación inferior a 2. (59.103)

PUNTUACIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS EN EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. INDICE DE HIPOTIROIDISMO NEONATAL	
1.- Hernia umbilical	1.0
2.- Problemas de alimentación.....	1.0
3.- Hipotonía	1.0
4.- Estreñimiento.....	1.0
5.- Macroglosia	1.0
6.- Hipoactividad	1.0
7.- Piel moteada	1.0
8.- Piel seca, áspera	1.0
9.- Fontanela posterior > 3mm... ..	1.0
10.- Facies cretínicas.....	1.0

TABLA No. 13
Índice de hipotiroidismo neonatal

6.6. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Su estudio tiene un doble objetivo:

A) Verificar el estado hipofuncional del tiroides mediante las determinaciones de T4 total y/o T 4 libre y TSH séricas por Radioinmunoanálisis (RIA) el descenso de los niveles de T4 y la elevación de los niveles de TSH permiten establecer el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito. No obstante en algunos casos, especialmente en las ectopias, el nivel de T4 puede ser normal lo que no ocurre con la TSH, que siempre está elevada.

B) Orientar su etiología, mediante la realización de ecografía tiroidea y gamagrafía tiroidea con I123 o Tc 99. El estudio se completa mediante la determinación de anticuerpos antitiroideos clásicos y bloqueantes del receptor, y medida del yodo en la orina, ambos tanto en la madre como en el recién nacido. También se realiza una medición del nivel sérico de tiroglobulina y se practica radiografía de rodillas para el cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur como valoración de la maduración ósea e indicador de la antigüedad prenatal del posible hipotiroidismo.

6.7. REEVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

Cuando no pudo ser aclarado el carácter permanente o transitorio del hipotiroidismo se debe proceder a la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad tras la suspensión del tratamiento durante 4 semanas. La ectopia es el único estado que no precisa reevaluación.

El paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes (TSH-Rb o TBII) puede dar lugar a resultados negativos de la gammagrafía en el periodo neonatal (con ecografía que detecta glándula tiroidea normal) y simular una falsa agenesia. Si tras la reevaluación diagnóstica se confirma el hipotiroidismo y la glándula tiroidea está in situ, el niño padece una dishormonogénesis.

Se debe realizar en todos los casos, excepto en las ectopias. Dicha reevaluación establece si el hipotiroidismo es permanente o transitorio. El estudio de reevaluación es el mismo que se lleva a cabo en la confirmación diagnóstica, es decir, determinación de T4 y TSH séricas, y realización de gammagrafía y ecografía tiroideas.

Se aconseja realizar la reevaluación a los 3 años de edad para que se origine el menor daño posible al niño ya que es necesario suspender el tratamiento y porque los efectos de los anticuerpos bloqueantes del receptor (TBII) pueden persistir hasta dicha edad, cuando el hipotiroidismo está producido por paso transplacentario de dichos anticuerpos.

Se incluye a las agenesias en la reevaluación porque se han descrito 'falsas agenesias' en hipotiroidismos transitorios producidos por anticuerpos TBII que impiden la captación del radioisótopo en la gammagrafía realizada en el periodo neonatal. No obstante, podría obviarse la reevaluación en las agenesias con niveles indetectables de tiroglobulina e indicativo de la inexistencia de tejido tiroideo.

La reevaluación diagnóstica permite conocer el diagnóstico definitivo de hipotiroidismo permanente por agenesia, dishormonogénesis e hipoplasia o de hipotiroidismo transitorio.

Obviamente si el hipotiroidismo es permanente, en cuyo caso en el estudio de confirmación los niveles de TSH estarán elevados, se indica el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina de por vida, y se suspende si el hipotiroidismo es transitorio, lo que se demuestra al obtenerse valores normales de T4 y TSH séricas con tiroidea 'in situ' normal.

Para catalogar una **muestra** como **sospechosa**; La Asociación Americana de Pediatría fijo **un valor de TSH > 20uU/ml en sangre**; En estos resultados se procesan por duplicado las muestras.. Si el resultado de TSH persiste >20 μ U/ml se notifica a los padres y se obtiene una muestra de sangre por venopunción para cuantificar T4 total y TSH y confirmar o descartar la tamización sospechosa. Este proceso de rellamado puede tomar entre 3 y 15 días; si las madres no se presentan se tratan de localizar hasta por 3 meses o más.

Los valores normales de referencia en suero usados para **TSH de <7 μ U/ml y para T4 de >6 μ g/dl**, son los informados en la literatura. Los niños con TSH alto en suero y T4 bajo son vistos por la endocrinóloga pediatra para la evaluación, tratamiento y seguimiento. También pasan a la consulta de neurodesarrollo muestras sospechosas con valores de TSH desde 20 uU/ml

Los bebés catalogados como **hipotiroideos** tiene elevaciones moderadas **de TSH en el suero entre 7 y 16 μ U/ml y T4 normales**. Igualmente los niños con hipotiroidismo transitorio o moderado deben ser tratados, como aquellos con hipotiroidismo más severo, hasta que lleguen a los tres años que se completa la mielinización del sistema nervioso. (5,1)

El diagnóstico de Hipotiroidismo Neonatal se confirma por la demostración de una baja concentración de T4 (**menor de 6.5 ug/dl; 3.7 nanomoles/litro**) y un nivel elevado de TSH (**mayor de 20 uU/ml**) en suero. La mayor parte de los recién nacidos con alteraciones permanentes del tiroides tienen niveles de TSH mayores de 40 uU/ml.

El nivel de corte de TSH actual para la TSH en sangre total es de 10 μ U/ml. Se consideran casos negativos y en consecuencia normal, los que tienen niveles de TSH inferiores a 10 μ U/ml y casos positivos cuando los niveles son mayores de 50 μ U/ml; en tales casos los centros de diagnóstico deben localizar rápidamente a los niños y remitirlos de manera inmediata a las Unidades de Endocrinología Pediátrica responsables para la realización del estudio de confirmación diagnóstica

Se mantiene una zona de seguridad de TSH entre 10-50 μ U/ml, ante la posibilidad de hipotiroidismos con leves elevaciones de TSH. Si el resultado es éste, se repite una segunda determinación de TSH; si en esta segunda determinación la TSH es inferior a 10 se considera el caso negativo, si es superior a 50, positivo, y si se mantiene entre 10-50 μ U/ml, el caso es dudoso y requiere su envío a las unidades de Endocrinología Pediátrica, para su estudio y tratamiento, si procede, al igual que se hace con los casos positivos.

Atendiendo a la edad de la confirmación diagnóstica se observa que se produce entre los días 6-16 de vida en el 100%.

El inicio del tratamiento en nuestros casos se observa que el 100% de ellos han comenzado el tratamiento entre los días 7-16 de vida, con L-tiroxina habitualmente a dosis de 10 μ g/Kg./día.

La mayoría de los pacientes con Hipotiroidismo congénito presentan un Coeficiente Intelectual normalizado en relación con los estándares considerados como inteligencia normal. Los test más utilizados en la realización del control son: Brunet-Lezine (22,2%) a los 2 años, Mc-Carthy (33,3%) a los 4 y 6 años, y Wisc (11,1%) por encima de 7 años. Aunque estos niños presentan un CD/CI dentro de la normalidad de forma global; sin embargo este es menor que los controles normales (105), cuando se estudian series amplias (98, 102, 108)

ERRORES EN LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN NEONATAL PRECOZ.

Los resultados no son infalibles y existen falsos positivos (hipertirotropinemias transitorias) y falsos negativos (son más raros: prematuridad, síndrome de Down, que producen retraso en la elevación de la TSH) Ello obliga en determinados neonatos (prematuros) a repetir el control a los 7-10 días y a que el pediatra ante la menor sospecha clínica, a pesar de unas pruebas normales, solicite la determinación de TSH y T4 libre.

Si el hipotiroidismo se suma como factor agravante del desarrollo de la capacidad intelectual de los niños. Aquellos no diagnosticados ni tratados oportunamente, serán personas estigmatizadas por el retardo mental, con el consiguiente peso económico y social para las familias.

Esta problemática puede ser evitada a través de un sencillo test de punción en el talón de todo recién nacido y que debería estar a disposición de toda la población.

Es importante destacar que debido al control de costos de hospitalización la madre y el recién nacido son egresados en un tiempo menor de 48 horas, lo que influye en la toma de muestra en talón y por consecuencia retrasa el diagnóstico del padecimiento. *Otro problema observado en el estudio es la falta de convencimiento por parte del personal médico y paramédico de las instituciones de salud, quienes consideran al tamiz neonatal como un examen más de laboratorio cuando realmente debería ser un programa prioritario, en las instituciones públicas y privadas, el cual ofrece el beneficio de la prevención del retraso mental.*

En los recién nacidos de muy bajo peso con concentraciones normales de TSH tras el primer control, la realización de un nuevo control a la 2ª semana repetido a las 4-6 semanas permitiría el diagnóstico precoz del hipotiroidismo transitorio de comienzo tardío.

En bebés prematuros con valores de TSH por arriba de 18 mUI/ml para sangre de talón y de 35 mUI/ml para sangre de cordón se consideran positivos, es decir sospechosos de hipotiroidismo congénito.

ACTITUD ANTE LOS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ.

1. Concentración de TSH alta (> 50 mcUI/ml): señala hipotiroidismo primario. Sin demora debe extraerse sangre para confirmación diagnóstica y conocer la etiología del mismo y se inicia tratamiento inmediatamente sin esperar los resultados. Aunque se cometa un error por exceso, ello tiene escasas consecuencias, pues los recién nacidos sanos toleran muy bien una dosis sustitutiva completa de tiroxina a menos que padezcan una cardiopatía congénita con riesgo de descompensación cardiaca.

2. Concentración de TSH baja (< 20 mcUI/ml) Descarta un hipotiroidismo congénito primario.

3. Concentración de TSH intermedia (entre 20 y 50 mcUI/ml) Es un caso dudoso y obliga a reevaluación.

Se vuelve a medir TSH. Si la TSH sigue siendo superior a 20 mcUI/ml se actúa como en los casos inicialmente positivos, sometiendo al niño al estudio de confirmación diagnóstica; si la TSH es inferior a 20 mcUI/ml se considera que no existe hipotiroidismo primario y que se trataba de una elevación transitoria de la TSH.

6.8 ESQUEMA TERAPÉUTICO.

El tratamiento con hormona tiroidea debe iniciarse lo más precozmente posible, debido a las acciones de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo cerebral humano.

6.8.1 TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

Los pacientes diagnosticados y tratados precozmente tienen mayores posibilidades de alcanzar un cociente intelectual (CI) normal. La edad de comienzo del tratamiento debe coincidir con el día del diagnóstico. No es aconsejable retrasar su administración para realizar pruebas complementarias. Se ha constatado que el retraso de 1 mes en el comienzo del tratamiento produce una pérdida de 5-10 puntos en el CD/CI. En el momento actual no es aceptable la iniciación del tratamiento más tarde de las 2 semanas de vida.

El fármaco de elección es la L-tiroxina sintética debido a su segura absorción y a su potencia uniforme. La dosis varía en función de la gravedad del proceso y de la edad. (Tabla No. 14) (110) Estas dosis son relativas y requieren ser individualizadas.

DOSIS TERAPEÚTICAS DE L-TIROXINA EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO		
Edad	mcg/día	mcg/Kg/día
0-6 meses	25-50	10-15
6-12 meses	50-75	8-10
1-5 años	75-100	5-7
6-12 años	100-150	4-5
> 12 años	100-200	2-3

TABLA No. 14
Dosis terapéuticas de L-tiroxina empleadas en el tratamiento del hipotiroidismo congénito

Después de comenzar el tratamiento con L-tiroxina, el niño con hipotiroidismo congénito debe mantener controles clínicos y analíticos frecuentes: se recomienda una segunda exploración a los quince días del diagnóstico, cada mes hasta los seis meses de vida, cada dos meses hasta el año y cada tres meses hasta su reevaluación a los tres años de edad. A partir de entonces cada 4-6 meses o con más frecuencia si se duda del cumplimiento, se obtienen valores anormales o se modifica la dosis. En cada control se realizará una exploración clínica detallada y se analizarán FT4 y TSH, además de yoduria si la etiología hubiera sido exceso de yodo. Según el resultado, se modificará la dosis de L-Tiroxina. Hay que recordar que los valores normales de hormonas tiroideas en la primera infancia son superiores a las cifras normales del adulto, y se recomienda que la T4 total plasmática no sea nunca inferior a 8 mcg/dl, manteniéndose preferentemente en cifras que oscilen entre 10 y 16 mcg/dl, con FT4 normal (0,7-1,8 ng/dl) y TSH plasmática no inhibida (0,3-4,7 mU/ml)

La tendencia actual es mantener niveles altos de T4 en el lactante cuando el desarrollo cerebral se está realizando con rapidez y dosis más reducidas con posterioridad, con TSH normal, puesto que se ha observado una influencia negativa de los niveles de T4 altos y mantenidos en las capacidades de atención, memoria y aritmética.

El control evolutivo se completa mediante la vigilancia del crecimiento y maduración ósea.

ALTERACIONES EN EL APORTE DE YODO.

Solo la profilaxis yodada administrada antes del comienzo de la gestación es efectiva para evitar el hipotiroidismo fetal que afecta de forma grave e irreversible el desarrollo cerebral aunque se inicie el tratamiento en el período neonatal inmediato.

6.8.2 EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES DETECTADOS.

DESARROLLO INTELECTUAL.

Los datos aportados por los diferentes programas señalan que los niños hipotiroideos precozmente tratados tienen inteligencia normal y que se está consiguiendo el objetivo principal, evitar el retraso mental. No obstante, se está evidenciando que el CD/CI total de los niños, aunque normal, suele ser inferior al CD/CI de los controles en su confrontación estadística (9)

Se ha comunicado también la existencia de retrasos en algunas áreas parciales como lenguaje y habilidades perceptivas, así como alteraciones en el razonamiento matemático en la enseñanza primaria y secundaria y un mayor porcentaje de repetidores de curso que en la población normal.

En general los resultados obtenidos sugieren que los niños hipotiroideos detectados por tamizaje neonatal aunque tienen inteligencia normal pueden no estar alcanzando su verdadero potencial intelectual completo y tener sutiles déficit.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CD/CI: FACTORES TIROIDEOS.(12, 25)

-Nivel de T4: La intensidad del descenso en el nivel de T4 es un buen indicador pronóstico en la evolución del CD/CI. Los niños con nivel inferior a 2 mcg/dl constituyen un grupo de riesgo.

- Maduración ósea: en el período neonatal es el indicador de la antigüedad prenatal del hipotiroidismo. Se ha observado influencia negativa del retraso de la maduración ósea en el CD/CI aunque muy parcial. Los niños hipotiroideos con nivel sérico de T4 menor de 2 mcg/dl y superficie de la epífisis distal del fémur menor de 5 mm² constituyen un grupo de riesgo.

- Etiología: ha resultado ser un factor influyente en algunos programas. Los niños con agenesia pueden tener un CD/CI menor que los niños con ectopia.

- Edad de comienzo del tratamiento: la evolución del CD/CI de los niños hipotiroideos, que empeora cuanto más se prolonga la edad de inicio. En la mayoría de los programas no se pueden extraer conclusiones definitivas.
- Índice clínico: no ha resultado de utilidad para la mayoría de los autores.
- Nivel de TSH: mientras en algunos no mostró influencia, en otros el mayor nivel de TSH constituyó un indicador pronóstico.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL CD/CI: FACTORES EXTRATIROIDEOS (GÉNÉTICO-AMBIENTALES)

- Nivel socioeconómico: se ha obtenido una influencia negativa, muy parcial, del menor status socioeconómico en el CD/CI que se incrementó con la edad, haciéndose significativo a los 5 años.
- CI de los padres: se ha observado una asociación entre CI de las madres y CD/CI de los hijos, a diversas edades.

Hasta un 20 % de los niños diagnosticados de hipotiroidismo congénito pueden tener una pérdida de audición para las altas frecuencias que debe ser identificada en el período neonatal y tratados precozmente para evitar alteraciones en el lenguaje receptivo y lectura (10, 12, 25)

CRECIMIENTO Y DESARROLLO SOMÁTICO.

Los estudios longitudinales parciales indican que el crecimiento de los niños hipotiroideos se está realizando con normalidad. La edad ósea, inicialmente retrasada, muestra una lenta recuperación, con velocidad normal, situándose a los 9 años de tratamiento.

Los pacientes detectados precisan de controles periódicos en las Unidades de Seguimiento del Hipotiroidismo congénito para conseguir un óptimo equilibrio terapéutico basado en la clínica, bioquímica, maduración ósea y evaluación psicológica sobre la evolución del cociente de desarrollo/cociente intelectual (CD/CI)

El control más importante es el bioquímico, con monitorización de los niveles séricos de T4 y/o T4 libre y de TSH, por métodos ultrasensibles; se realiza a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, a las 4 semanas, cada 1-2 meses durante el primer semestre, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los 3 años, y cada 4 meses con posterioridad, o con más frecuencia si se duda del cumplimiento o si se obtienen valores anormales o se modifica la dosis en cuyo caso se realiza un nuevo control tras 4 semanas desde el cambio. Se debe mantener un intervalo de tiempo mínimo de 12 horas entre la toma del fármaco y la extracción de sangre para el control. Se aconseja administrar la dosis de L-tiroxina que permita mantener el nivel sérico de T4 en la mitad superior del rango normal, en especial durante el primer año de vida, y la TSH, siempre deprimida dentro del rango normal, evitando sobre dosificaciones que afectan también negativamente al niño; no obstante, hay que tener en consideración, que algunos niños hipotiroideos tienen alterado el umbral de retroalimentación hipófisis-tiroidea durante los primeros meses de vida y pueden presentar concentraciones de TSH entre 10-20 μ U/ml, sin que por ello haya que incrementar las dosis.

En relación a los índices de bajas por mortalidad de pacientes con hipotiroidismo congénito hemos tenido en nuestra comunidad casos debido a cardiopatía congénita, hecho relacionado con la patología de base pues las anomalías congénitas asociadas aparecen aproximadamente en el 10% de los pacientes en comparación con el 3% de la población general, siendo las más frecuentes las cardiovasculares (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular). Otras causas son reevaluación (falso positivos) e hipotiroidismo transitorio posiblemente en relación con la administración de productos yodados utilizados antiguamente con frecuencia en los servicios de Obstetricia y Neonatología.

En resumen las características del hipotiroidismo se tienen los siguientes resultados de un método estadístico. (Tabla No. 15) (95)

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO	
EDAD AL COMIENZO DEL TRATAMIENTO	21,25±15,93 días; rango (7-53)
SEXO	80% niñas; 20% niños
<i>ETIOLOGÍA:</i>	
ATIREOSIS	(46,7%)
DISHORMONOGENESIS	(13,3%)
HIPOPLASIA	(13,3%)
ECTOPIA	1 (6,7%)
NIVEL PLASMÁTICO DE T4 AL DIAGNÓSTICO	2,73±1,89 µg/100ml
NIVEL PLASMÁTICO DE TSH AL DIAGNÓSTICO	326,43±360,43 µUI/ml
SUPERFICIE DE LA EPÍFISIS FEMORAL DISTAL	3,56 ± 4,42 (0-10)

TABLA NO. 15
Características de los pacientes con hipotiroidismo

7.CONCLUSIONES

Ante la preocupación de conocer el estado de salud de los niños que nacen a cada segundo en el mundo y especialmente en México, existe la necesidad de contar con la información necesaria sobre los padecimientos que afectan el desarrollo físico y mental de un pequeño.

El hipotiroidismo congénito es precisamente un problema que requiere de un diagnóstico y un tratamiento precoz para evitar un daño neurológico permanente en un niño.

En el desarrollo de la investigación se recopiló una serie de fuentes de información, en la que destacaron principalmente la de tipo bibliográfico, hemerográfico y electrónico. Información que se utilizó para elaborar un documento referido al hipotiroidismo congénito en recién nacidos.

Se abarcó lo referente a la etiología, el diagnóstico oportuno por medio de la prueba del talón, (tamiz neonatal) así como la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993) que la hace obligatoria en todos los recién nacidos, obteniendo la muestra en el 3er día de vida, no antes de las 48 horas, por la elevación fisiológica de la TSH, que podría dar lugar a falsos positivos, ni más tarde del quinto día, con objeto de no retrasar más el tratamiento. Señalando también las principales manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímico – fisiológicas, así como la implantación de un tratamiento precoz para obtener un desarrollo óptimo de salud, sin ningún problema neurológico que prive al niño de una vida de calidad.

Es necesario enfatizar la importancia de que el paciente continúe el tratamiento y por ningún motivo se debe suspender hasta que alcance una edad neurológica equivalente a los tres años de edad, momento en el cual se hace la reevaluación diagnóstica y se clasifica al hipotiroidismo como una patología transitoria o permanente, al realizar la determinación de la hormona tiroidea (T4) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) séricas, así como una ecografía y gammagrafía tiroidea. A partir de este momento se reestructura la forma en que se continuará con el tratamiento y el manejo del paciente.

Se concluye que se cuenta con una información útil, digerible y fundamentada que se usará como una herramienta para elaborar un tríptico que se utilizará posteriormente como material de divulgación masiva con principal propósito de orientar a los padres de familia para solicitar a su institución de salud la realización del tamizaje neonatal (prueba del talón) antes de que la madre e hijo abandonen el hospital. Con la finalidad de que este diagnóstico permita la atención oportuna del padecimiento.

TRIPTICO:

“SUGERENCIAS A LOS PADRES DE FAMILIA”

- A) Solicitar al médico responsable de su unidad de salud la realización de la “PRUEBA DEL TALÓN O TAMÍZ NEONATAL” antes de que el hijo y su madre dejen el hospital.
- B) Pedir lo más pronto posible los resultados del laboratorio.
- C) En caso de un diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito, iniciar inmediatamente con el tratamiento.

Para mayor información consultar:

LA TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGA

PRESENTÓ:

ROSALINDA RODRÍGUEZ BAEZ.

ASESORA DE TESIS:

Q.F.B. MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN.

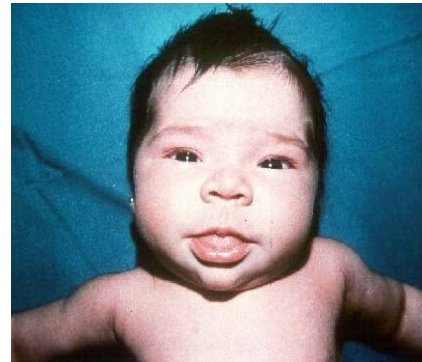
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE

MÉXICO.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN



HIPOTIROIDISMO

CONGÉNITO

ES NECESARIO ASEGURAR A CADA UNO DE NUESTROS NIÑOS UNA VIDA DE CALIDAD.

CUAUTITLAN IZCALLI EDO. DE MÉXICO

2006

1 de cada 2000 niños recién nacidos presenta

Hipotiroidismo congénito

Si esta enfermedad no se diagnostica en las primeras horas de vida traerá como consecuencias:

UN DAÑO NEUROLÓGICO IRREVERSIBLE

Con el consiguiente **RETARDO MENTAL**

La Norma Oficial Mexicana **NOM-007-SSA2-1993.** Hace obligatoria LA PRUEBA DEL TALÓN a todos los recién nacidos.

LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS SON:

- ***FONTANELA POSTERIOR AMPLIA**
- ***HIPOTERMIA**
- ***HIPOACTIVIDAD**
- ***DIFICULTAD PARA SUCCIONAR**
- ***ICTERICIA**
- ***DEBILIDAD MUSCULAR**

Y en caso de **NO** tratarse a tiempo aparecen los

SIGNOS PROPIOS DE LA ENFERMEDAD:

- ***RETARDO MENTAL**
- ***RETRASO EN EL CRECIMIENTO**
- ***FASCIES TOSCAS**
- ***NARIZ ACHATADA**
- ***LENGUA PROMINENTE**
- ***PIEL SECA**
- ***CABELLO ESCASO**
- ***EDAD ÓSEA RETARDADA**
- ***DENTICIÓN RETARDADA**

LA “PRUEBA DEL TALÓN”

Consiste en:

La determinación en sangre de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la hormona tiroidea Tiroxina (T4).

Un valor elevado de TSH y uno disminuido de T4 son suficientes para establecer un diagnóstico de:

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Y para establecer sus causas se realizan pruebas radiológicas (gamagrafía).

SEGUIMIENTO DEL NIÑO HIPOTIROIDEO:

1. – Revisión médica cada mes durante 6 meses, trimestral los 2 primeros años y semestral o anual en años posteriores.

2. – El tratamiento se realiza con un reemplazo de hormona tiroidea, macerada y mezclada con agua o leche.

8. APENDICE

8.1. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993:

Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.- Comité Consultivo Nacional de Normalización de Servicios de Salud.

YOLANDA SENTIES ECHEVERRIA, Directora General de Atención Materno Infantil, con fundamento en los artículos 45, 46 fracción II, 38 fracción II y 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización y el artículo 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, 3o. fracciones I a V, 13 A) fracción I, 27, 34, 61, 62, 64 y 65 de la Ley General de Salud, 1o. y 7o. fracción II del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, 11 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación, de la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio.

5.9 Prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito.

5.9.1 La prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito, se debe llevar a cabo a través de la promoción de la salud, el diagnóstico y tratamiento oportuno:

5.9.1.1 Toda unidad que atienda partos y recién nacidos debe efectuar el examen de tamiz neonatal entre las 48 horas y preferiblemente antes de la segunda semana de vida, mediante la determinación de tirotropina (TSH) en sangre extraída por punción del talón o veno-punción colectada en papel filtro (la prueba debe efectuarse antes del primer mes, para evitar daño cerebral que se manifiesta por retraso mental) La muestra puede ser tomada en el transcurso de la primera media hora a través de sangre del cordón umbilical, lo que debe explicitarse en la hoja del papel filtro que se envía al laboratorio.

5.9.1.2 La muestra de sangre debe remitirse a un laboratorio previamente definido en el ámbito de la institución que corresponda o de conformidad con convenios de coordinación establecidos para el efecto. El resultado debe remitirse a la unidad de salud correspondiente, en un plazo no mayor de dos semanas.

5.9.1.3 El diagnóstico de un caso comprobado de hipotiroidismo congénito, se establece por determinación de tirotropina y tetrayodotironina (T4) en suero de sangre extraída.

5.9.1.4 El tratamiento del caso comprobado de hipotiroidismo congénito, se debe llevar a cabo por administración de hormona tiroidea a dosis terapéutica (10 a 12 microgramos de L-tiroxina por kilo de peso por día)

5.9.1.5 El control y el tratamiento del paciente debe continuarse, y por ningún motivo suspenderse hasta que alcance una edad neurológica equivalente a los dos años. Si se requiere corroborar el diagnóstico, a partir de este momento se puede suspender durante 6 a 8 semanas el tratamiento, y realizar nuevos exámenes tiroideos.

8.2. VALORACIÓN DEL RECIÉN NACIDO (MÉTODO DE APGAR)

SIGNO	0	1	2
FRECUENCIA CARDIACA	AUSENTE	MENOR DE 100	MAYOR DE 100
ESFUERZO RESPIRATORIO	AUSENTE	REGULAR HIPOVENTILACIÓN	BUENO, LLANTO FUERTE
TONO MUSCULAR	FLACIDO	ALGUNA FLEXIÓN DE LAS EXTREMIDADES	MOVIMIENTOS ACTIVOS BUENA FLEXIÓN
IRRITABILIDAD REFLEJA	SIN RESPUESTA	LLANTO, ALGUNA MOVILIDAD	LLANTO VIGOROSO
COLOR	AZUL PÁLIDO	CUERPO SONROSADO, MANOS Y PIES AZULES	COMPLETAMENTE SONROSADO

Se valorará al recién nacido de acuerdo con el método de Apgar al minuto y los cinco minutos. La valoración a los cinco minutos dará la calificación del estado de salud del recién nacido. De acuerdo con los hallazgos obtenidos se clasificará de la siguiente manera:

- Sin depresión: 7 a 10 puntos
- Depresión moderada: 4 a 6 puntos
- Depresión severa: 3 puntos o menos.

Al recién nacido con calificación de Apgar de 7 o más se considera normal. Se debe continuar con su atención y pasar con su madre en alojamiento conjunto e iniciar la lactancia materna exclusiva. El recién nacido con calificación de 6 o menos amerita la atención en el ámbito hospitalario.

8.3. - TECNICAS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS EN EL TAMIZ NEONATAL

La tirotropina /TSH): Es el principal parámetro de evaluación del “status tiroideo”

8.3.1. NEONATAL TSH (IRMA)

Utilidad del análisis.

El análisis Coat-Acount Neonatal TSH IRMA es un ensayo radioinmunoquímico diseñado para la determinación para la determinación cuantitativa de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en un disco de 3/16 pulgadas o dos discos de 1/8 pulgadas con una muestra de sangre. Su uso es estrictamente para diagnóstico in vitro, como una ayuda en la detección de enfermedades tiroideas en recién nacidos.

Referencia: IKNT1 (100 tubos), IKNT5 (500 tubos), IKNTX (1000 tubos)

El kit de 100 tubos contiene menos de 20 micro curios (740 kilobequerelios) de TSH marcado con 125I radioactivo; el kit de 500 tubos contiene menos de 100 microcurios (700 kilobequerelios); el kit de 1 000 tubos contiene menos de 200 microcurios (7 400 kilobequerelios)

Un ensayo radioinmunométrico de tubo recubierto para TSH y un radioinmunoensayo de tubo recubierto para T4, el cual puede medir los niveles circulantes de estas hormonas

Principio del análisis.

Coat-A-Count Neonatal TSH IRMA es un ensayo radioinmunométrico en fase sólida que se basa en anticuerpos monoclonales y policlonales anti-TSH: anticuerpo policlonal anti-TSH marcado con 125I en fase líquida y anticuerpo monoclonal anti-TSH inmovilizado en la pared de un tubo de poliestireno.

En el procedimiento:

1. La TSH, extraída de un disco que contiene la muestra de sangre, es capturada entre el anticuerpo monoclonal anti-TSH inmovilizado en la superficie interna del tubo de poli estireno y el trazador policlonal anti-TSH marcado radiactivamente.

2 El anticuerpo anti-TSH marcado con 125I no unido, junto con el disco con la muestra de sangre, se remueve decantando o aspirando la mezcla de reacción y lavando el tubo; esto reduce la unión inespecífica a un nivel muy bajo, y asegura una precisión excelente a concentraciones bajas.

3 La concentración de TSH es directamente proporcional a la radiactividad presente en el tubo después del paso de lavado. La radiactividad se mide con un contador gama, después de lo cual se determina la concentración de TSH en la muestra del paciente comparando las cuentas por minuto de la muestra con las obtenidas para el juego de calibradores suministrados.

Cuentas totales en la yodinación: aproximadamente 300 000 cpm.

Reactivos: Almacenar a 2–8°C en una cámara preparada para almacenar material radioactivo.

Se ha usado azida sódica, en concentraciones menores de 0,1 g/Dl. Como conservante.

Agua: Usar agua destilada o desionizada.

Materiales Suministrados:

Tubos recubiertos con anticuerpo anti-TSH neonatal (INT1). Tubos de poli estireno recubiertos con un anticuerpo monoclonal murino anti-TSH.

IKNT1: 100 tubos. IKNT5: 500 tubos.

IKNTX: 1000 tubos.

125I anticuerpo anti-TSH neonatal (INT2). Anticuerpo policlonal de cabra ionizado anti-TSH en forma líquida. Cada vial contiene 11 ml

IKNT1: 2 viales. IKNT5: 10 viales.

IKNTX: 20 viales.

Calibradores y Controles de TSH neonatal en sangre (INTS1, INTS5*,

INTSX†. Sangre humana sobre un soporte de papel calibrado a un hematocrito de 55%.

Cada lámina consiste de una hilera doble de calibradores de TSH humana en sangre, marcados A - F, y tres niveles de controles de TSH humana, marcados C1a C3, en un soporte de papel de filtro Schleicher & Schuell (S&S), grado #903™. Guardar refrigeradas en la bolsa de cierre hermético (con el desecante) después de abrir:

IKNT1: 1 lámina. IKNT5: 2 láminas

IKNTX: 4 láminas. †

El análisis ha sido normalizado en términos de la Segunda Referencia Internacional de Preparación de TSH para inmunoanálisis, número 80/558, de La World Health Organization. En términos de este estándar, los calibradores en gotas de sangre tiene valores aproximadamente de: 0, 5, 15, 30, 75 y 225 (μ IU/ml). Concentrado de solución amortiguadora de lavado (1TSBW, 3TSBW*†). Solución salina amortiguada concentrada con surfactantes. Usando un recipiente de transferencia, diluir los contenidos de cada vial con 400 ml (2 000 ml*†) de agua, para obtener un volumen total de 440 ml (2 200 ml*†).

IKNT1: 1 vial. IKNT5: 1 vial.*

IKNTX: 2 viales. †

Materiales Requeridos pero no suministrados.

Contador gama – compatible con tubos comunes de 12 x 75 mm.

Agitador de rack – a aproximadamente 200 movimientos por minuto. Disponible en DPC con los números de catálogo DPSR1 (110 VAC) y DPSR2 (220 VAC).

Manipulación de la muestra.

Papel de filtro para recoger la muestra – suministra cien láminas impresas en un lado con cinco círculos de aproximadamente 7/16 pulgadas de diámetro.

Perforador para discos de 3/16 pulgadas (4,76 mm) o 1/8 pulgadas (3,17 mm) de diámetro.

Recogida de la muestra

La técnica para recoger la muestra se describe en detalle en el documento LA4-A3 de NCCLS.3.

Ensayo inmunométrico.

Todos los componentes deben llevarse a temperatura ambiente (15–28°C) antes de su uso.

1. Marcar por duplicado doce tubos recubiertos con anticuerpo anti TSH neonatal con la letra A (unión no específica) y B a F (“unión máxima”). Marcar otros tubos recubiertos con anticuerpo anti-TSH neonatal, también por duplicado, para los controles de sangre y las muestras del paciente en el soporte de papel filtro. (Para los controles líquidos, marcar por duplicado dos tubos T (cuentas totales) de poli estireno de 12 x 75 mm (no recubiertos) y dejarlos de lado hasta el paso 3.

Calibrador Aproximado μ IU/ml T* —A (NSB) 0B 5C 15D 30E 75F ("MB") 225

*Tubos opcionales para cuentas totales. Los calibradores son lote-específicos. Consultar las etiquetas de los calibradores y los controles para obtener los valores en μ IU/ml.

2-Añadir un disco de 3/16 pulgadas o dos discos de 1/8 pulgadas perforados de cada Calibrador TSH Neonatal en Sangre, control y muestra del paciente en los tubos preparados (para controles líquidos)

3.Colocar 200 μ l del anticuerpo anti-TSH marcado con ¹²⁵I en cada tubo. Pipetear directamente en el fondo del tubo. Dejar los tubos T a un lado para su conteo (paso 8).

4. Cubrir los tubos con Parafilm; luego agitar durante 2 horas a temperatura ambiente (15–28°C) en un agitador de racks.
5. Quitar los tubos del agitador de racks e incubar a temperatura ambiente (15–28°C) 18 ± 2 horas.
6. Decantar o aspirar todos los tubos. para remover los discos.
7. Añadir 2,0 ml de la Solución amortiguadora a cada tubo. Esperar 1 a 2 minutos, decantar. Nuevamente añadir 2,0 ml de la Solución Amortiguadora, esperar 2 minutos y decantar. Después del segundo lavado, decantar los contenidos de todos los tubos (excepto tubos T).
8. Contar durante 1 minuto en un contador gamma.

Procedimiento para Controles Líquidos.

Se pueden usar controles líquidos además de control de sangre en papel de filtro, como un medio adicional para controlar el rendimiento diario del ensayo.

Manipulación necesaria para los controles líquidos.

1. Marcar por duplicado tubos adicionales recubiertos con anticuerpo anti-TSH neonatal para los controles líquidos.
2. Añadir un disco o dos discos de 1/8 pulgadas perforados del calibrador A TSH neonatal en sangre a cada uno de los tubos marcados para el control líquido.
3. Diluir todos los controles líquidos 1 en 9 con agua destilada, añadiendo 800 μ l de agua a 100 μ l del control. Pipetear 25 μ l de cada control prediluido en los tubos preparados. Pipetear directamente en el fondo del tubo.
4. A partir de este punto (pasos 3–8), procesar los tubos de los controles líquidos de la misma manera que los tubos con la muestra del paciente, el calibrador y los controles con la muestra de sangre en el soporte de papel filtro.

Cálculo.

Para calcular los resultados (en términos de unidades de concentración) a partir de la representación Log-Log de la curva de calibración, corregir primero las cuentas por minuto (CPM) de cada par de tubos, restando la Media CPM de los tubos de unión no específica (calibrador A). Cuentas netas = (Media CPM) menos (Media NSB CPM). Luego, determinar el porcentaje de unión (relativo al del calibrador más alto) – aquí llamado “%B/MB” – de cada par de tubos, como un porcentaje de “unión máxima”, tomando como 100% a las cuentas corregidas de NSB del calibrador más alto.

Porcentaje de Unión = $(\text{Cuentas netas} / \text{Cuentas MB netas}) \times 100$.

Usando un papel gráfico Log-Log de 3 ciclos, representar el Porcentaje de Unión en función de la Concentración para cada uno de los calibradores no-cero, y trazar una curva aproximando la trayectoria de estos puntos (Conectar los puntos de calibración con arcos o segmentos rectos.

No intentar acomodar una sola recta a los datos) Las concentraciones de los controles y las concentraciones desconocidas que estén dentro del rango de los calibradores no-cero pueden estimarse a partir de la curva de calibración por interpolación. Además, se puede graficar el Porcentaje de Unión en función de la Concentración para los tres calibradores más bajos en un papel gráfico lineal-lineal, para interpolar cerca de la dosis cero.

Manipulación de la muestra:

1. Contador Gama:

Alternativamente, añadir sólo 25 µl del trazador a cada uno de los tubos T en el paso 3, y multiplicar por 8 las cuentas por minuto observadas en estos tubos

Control de Calidad

Controles: Se deben analizar rutinariamente controles de sangre en el soporte de papel de filtro de al menos dos niveles distintos de concentración (bajo y alto) de TSH, como si fuesen concentraciones desconocidas, y los resultados diarios deben graficarse como se describe en Westgard JO, et al. A multi-rule chart for quality control. ClinChem 1981; 27:493-501. El kit Coat-ACount Neonatal TSH IRMA se suministra con un control de sangre humana de tres niveles, conteniendo niveles de TSH de aproximadamente 15, 25 y 50 µIU/ml, junto con valores lote-específicos que representan la media \pm dos desviaciones estándares de los resultados obtenidos con el kit.

Parámetros de Control de Calidad:

Recomendamos mantener un registro de los siguientes parámetros de rendimiento:

T = Cuentas totales (como cuentas por minuto)

%NSB = $100 \times (\text{Media cuentas NSB} / \text{cuentas totales})$

%MB = $100 \times (\text{Cuentas netas} / \text{Cuentas totales})$ Y de los valores de Porcentaje de Unión (“%B/MB”) de todos los calibradores no-cero, excepto por el más alto, por ejemplo:

%C/MB = $100 \times (\text{Cuentas netas del calibrador "C"} / \text{Cuentas netas MB})$

Duplicados y muestras repetidas.

Valores esperados

La American Academy of Pediatrics (AAP) ha publicado pautas recomendadas para la detección sistemática de hipotiroidismo congénito en recién nacidos. Para los bebés de 2 a 6 días de vida, estas recomendaciones clasifican las concentraciones de TSH como “normal”, “elevada” o “sólo levemente elevada,” relativas a valores de 20 y 40 µIU/ml (es decir, por mililitro de suero). De acuerdo con las pautas de AAP, se considera que “todo recién nacido que tenga una concentración baja de T4 y TSH mayor de 40 mU/l tiene hipotiroidismo primario hasta que se pruebe lo contrario.” Además, “en los casos en que la concentración de TSH de la detección sólo está levemente elevada, mayor de 20 mU/l pero menor de 40 mU/l. La publicación de AAP, la cual indica que para las muestras “obtenidas antes de las 48 horas de vida, el nivel TSH normal puede exceder el valor límite de 20 mU/l.

Limitaciones

Las determinaciones de TSH se deberán suplir con resultados de T4 para confirmar un diagnóstico de hipotiroidismo. Los resultados de TSH y T4 que son ligeramente anormales o divergentes requieren pruebas

de seguimiento para detectar un hipotiroidismo pasajero o incierto. Para reducir la incidencia de falsos positivos y falsos negativos en la detección sistemática de T4 y TSH en recién nacidos, puede ser eficaz analizar muestras nuevamente a las 2 a 6 semanas o posteriormente. Se ha informado que algunos recién nacidos con hipotiroidismo primario muestran niveles de TSH normales en el 5° día de vida. La presencia de niveles elevados de TSH en ausencia de hipotiroidismo es generalmente de naturaleza pasajera y puede ocurrir en bebés prematuros.

La evaluación sistemática de TSH inicial no detectará algunos casos de Hipotiroidismos verdaderos porque es incapaz de detectar los hipotiroidismos de tipo secundario; mientras que el análisis de T4 puede no detectar insuficiencia tiroidea compensada o parcial en algunos recién nacidos.

Características analíticas.

A menos que se indique lo contrario, los resultados de TSH se expresaron en micro Unidades Internacionales por mililitro de suero (μ IU/ml). Para las muestras de sangre se asume un hematocrito del 55%.

Sensibilidad analítica: 0,5 μ IU/ml

Especificidad: Los anticuerpos del kit Coat- A- Count Neonatal TSH IRMA son altamente específicos para TSH, con una reactividad cruzada extremadamente baja para otras hormonas glicoproteicas como FSH, LH y HCG.

8.3.2. T4 Neonatal Coat-A-Count T4 Neonatal

Utilidad del análisis.

El ensayo Coat-A-Count T4 neonatal es un 125 I radioinmunoanálisis en fase sólida, diseñado para la determinación cuantitativa de tiroxina en muestras de sangre seca. In vitro, como ayuda en la detección de enfermedades tiroideas en recién nacidos.

Referencia: **TKNN1** (100 tubos),

TKNN5 (500 tubos), **TKNNX** (1 000 tubos)

El kit de 100 tubos contiene menos de 4,5 microcurios de T4 marcada con 125 I.

Explicación del test.

Se ha desarrollado un Radioinmunoanálisis en fase sólida que puede medir la T4 circulante. La técnica se presta a Coat-A-Count Neonatal T4 (PITKNN-4, 2005-03-18).

El procedimiento Coat-A-Count TSH Neonatal IRMA puede usarse para una detección primaria o como una prueba de confirmación para muestras que dan resultados bajos de T4. Por otra parte, se ha sugerido que el análisis de T4 puede no detectar la insuficiencia tiroidea compensada o parcial en algunos recién nacidos. Idealmente, dejando de lado consideraciones económicas, el procedimiento de detección debería incluir determinaciones de T4 y de TSH en todos los recién nacidos.

Principio del análisis.

El procedimiento Coat-A-Count T4 Neonatal es un Radioinmunoanálisis en fase sólida basado en un trazador yodado, tubos recubiertos con anticuerpos y calibradores de sangre. La T4 marcada con 125 I

compite, durante un periodo de tiempo determinado, con la T4 en la muestra de sangre por los sitios de unión de los anticuerpos. El tubo luego se decanta y cuenta y la concentración de T4 se lee a partir de una curva de calibración.

El procedimiento está diseñado para usar muestras de sangre neonatal de punción del talón, y pool de sueros y controles en fase líquida.

Cuentas totales en la yodización:

Aproximadamente 60 000 cpm

Almacenar:

En una cámara preparada para almacenar material radiactivo.

Radiactividad.

Estos materiales radiactivos pueden adquirirse por cualquier cliente con la licencia Coat-A-Count Neonatal T4 (PITKNN-4, 2005-03-18) 19 específica apropiada. Con una licencia general, manejar los materiales radiactivos de acuerdo a los requerimientos de su licencia general. Para minimizar la exposición a la radiación, el usuario debe adherirse al cuarto conjunto de guías publicadas por el National Bureau of Standards con el nombre *Safe Handling of Radioactive Materials*. (Handbook No. 92, issued March 9, 1964)

Materiales Suministrados:

Preparación Inicial

Tubos recubiertos con Anticuerpo anti-T4 Neonatal (TNN1)

De poliestireno recubiertos de anticuerpos anti- T4. Almacenar refrigerados

Color: verde pino.

TKNN1: 100 tubos. **TKNN5:** 500 tubos.

TKNNX: 1 000 tubos.

125I T4 Neonatal (TNN2)

T4 yodada. El trazador se suministra en forma líquida, listo para usar. Cada vial contiene 105 ml Antes de usar, mezclar por inversión suave.

TKNN1: 1 vial. **TKNN5:** 5 viales.

TKNNX: 10 viales.

Calibradores y controles de sangre (NT4):

Sangre humana ajustada a un hematocrito de 55%. Cada lámina consiste de una fila doble de calibradores T4 de sangre, marcados A - F, y controles T4, marcados C1 a C3, en un soporte de papel filtro. Schleicher & Schuell, Grado #903.™

TKNN1: 1 lámina. **TKNN5:** 2 láminas.

TKNNX: 4 láminas.

Los calibradores de sangre tienen valores lote-específicos de aproximadamente 0, 2, 4, 8, 16 y 30 microgramos de T4 por decilitro de suero ($\mu\text{g/Dl.}$); equivalentemente 0, 26, 51, 103, 206 y 386 nanomoles por litro (nmol/l).

Materiales Requeridos pero no suministrados:

Un contador Gamma, compatible con tubos estándar de 12 x 75 mm. Vortex.

Manipulación de la muestra:

Papel de filtro para recoger la muestra -S&S. Grado 903, TM #10538414.

Guardar las láminas de recolección con el papel de filtro en su envase original, apilándolas de lado para evitar que el papel de filtro se comprima, y mantenerlas en un cuarto libre de vapores químicos con una temperatura y humedad relativa de aproximadamente 20°C y 50% respectivamente.

Perforador para discos de 1/8 pulgadas de diámetro. Se puede encargar un perforador adecuado a DPC (Referencia: NNHP8)

Radioinmunoensayos

Tubos de polipropileno de 12 x 75 mm —para uso como tubos de Unión No Específica (NSB), disponibles en DPC.

Micro pipetas: 25 µl y 1 000 µl.

Papel milimetrado logarítmico.

Recogida de la muestra: idéntica que para la prueba de TSH

Si es necesario apilar las tarjetas de recolección, colocarlas de tal modo que las gotas de sangre secas, se encuentren a 180° de las gotas de sangre en las tarjetas de recolección inmediatamente adyacentes (es decir, arriba y abajo) en el montón. Además, transportar o enviar las muestras al laboratorio dentro de las 24 horas de su recolección. Las muestras de sangre que se reciben en el laboratorio deberán guardarse refrigeradas a 2–8°C, protegidas de la luz directa y de la humedad.

Procedimiento del Radioinmunoanálisis.

1. Tubos de ensayo:

Marcar cuatro tubos de ensayo de polipropileno (sin recubrir) 12 x 75 mm. Tubos T (cuentas totales) y NSB (unión no específica), por duplicado. Al ser la unión no específica en el ensayo Coat-A-Count característicamente baja, los tubos NSB pueden ser omitidos sin comprometer la precisión y control de calidad del ensayo.

Tubos recubiertos:

Marcar doce tubos recubiertos con anticuerpo anti-T4 Neonatal: A (máxima unión) y B a F, por duplicado. Marcar tubos adicionales recubiertos con anticuerpo, también por duplicado, para los controles y las muestras de pacientes.

2. Añadir un solo disco de 1/8 pulgadas perforado del calibrador cero de sangre (Calibrador A) a cada uno de los tubos marcados NSB y A. Añadir un sólo disco de 1/8 pulgadas 22 Coat-A-Count Neonatal T4

(PITKNN-4, 2005-03-18) perforado de los calibradores B a F a cada uno de los tubos marcados correspondientemente. Añadir un solo disco de 1/8 pulgadas perforado de cada muestra de sangre del paciente y del control de sangre a los tubos preparados. Es importante usar controles de sangre en cada ensayo.

Se puede analizar muestras de suero y controles líquidos, adecuadamente diluidos, en presencia de discos cero de sangre. Diluir la muestra 1 en 20 en un tubo de ensayo común, Ej. Añadiendo 50 µl de la muestra a 950 µl de agua destilada o desionizada. Transferir 25 µl de la muestra diluida a un tubo recubierto con anticuerpo anti-T4 Neonatal, y añadir un disco de 1/8 pulgadas perforado del Calibrador A.

3. Añadir **1,0 ml** de trazador 125I T4 Neonatal a todos los tubos. Mezclar en el Vortex. Alternativamente, agitar la gradilla 15 – 20 veces. Asegurar que ninguno de los discos quede pegado a las paredes del tubo. Dejar los tubos T a un lado para su conteo (paso 6); no requieren más procesamiento posterior.

4. Cubrir la gradilla e incubar durante 18 horas a temperatura ambiente (15- 28° C) Antes de decantar, agitar la gradilla.

5. Decantar. Los contenidos de todos los tubos (excepto los tubos T), incluyendo los discos, y permitir que drenen durante por lo menos 2 o 3 minutos.

6. Contar durante 1 minuto en un contador gamma.

Cálculo de resultados:

(El cálculo puede simplificarse omitiendo la corrección de las uniones no específicas; las muestras dentro del rango de calibración van a dar virtualmente el mismo resultado cuando el porcentaje de unión es calculado directamente a partir de la media de las CPM) Usando papel gráfico logit-Log, representar el porcentaje de unión en el eje vertical frente a la concentración en el eje horizontal (logarítmico) para cada calibrador no cero y trazar la línea que pase por esos puntos aproximadamente. Los resultados de las muestras pueden ser leídos en la curva de interpolación. Se recomienda mantener un registro de los siguientes parámetros de la reducción de datos:

T = Cuentas totales (como cuentas por minuto)

Coat-A-Count Neonatal T4 (PITKNN-4, 2005-03-18) 23

%NSB = $100 \times (\text{Media cuentas NSB} / \text{cuentas totales})$

%MB = $100 \times (\text{Cuentas netas} / \text{Cuentas totales})$

Y los cortes 20, 50 y 80 por ciento, donde 20% = Concentración al 20 por ciento de unión, etc.

Valores esperados:

Un estudio realizado con el procedimiento Coat-A-Count T4 Neonatal en un total de 505 muestras de sangre neonatal de tres establecimientos, principalmente de recién nacidos de 1 a 3 días de vida, produjeron un intervalo de referencia para los recién nacidos de 6,5 a 27 µg/Dl. (95% central); con una media de 17 µg/Dl. Total T4, (µg/Dl)

Se asume un hematocrito del 55%. Para convertir a nanomoles por litro, multiplicar por 12,87:

Factor de Conversión:

$\mu\text{g/Dl.} \times 12,87 = \text{nmol/l}$

Intervalo de calibración:

Aproximadamente 2–30 $\mu\text{g/Dl.}$ (26–386 nmol/l)

Sensibilidad analítica: aproximadamente 0,4 $\mu\text{g/Dl.}$ (5,1 nmol/l).

Especificidad: El antisuero es altamente específico para T4.

Unión no específica: Para determinar el grado de unión no específica del ^{125}I trazador en los discos de 1/8 pulgadas con muestras de sangre, se analizaron cero y tres muestras de sangre (con valores de T4 de aproximadamente 3,5, 8 y 14 $\mu\text{g/dl}$).

Mediante el procedimiento Coat-A-Count T4 Neonatal. Se procesaron veinte tubos por muestra. Después de decantar en el paso 5, los discos fueron removidos y contados en sus tubos de polipropileno (sin recubrir) de 12 x 75 mm. Los resultados promedio se presenta más adelante como un porcentaje de cuentas totales.

9. GLOSARIO

1. Agenesia. Ausencia congénita de un órgano, miembro o parte de él.
2. Aplasia. Sinónimo de agenesia
3. Astenia. Describe cualquiera de varios trastornos hereditarios estrechamente relacionados que involucran la descomposición (metabolismo) de ciertas grasas (ácidos grasos de – cadena larga). Estos trastornos afectan las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso y los testículos.
4. Atireosis. Consiste en una ausencia completa de tejido tiroideo
5. Bradicardia. Descenso del ritmo cardíaco por debajo de 60 latidos por minuto
6. Cardiomegalia. Las cavidades cardíacas aumentan de volumen estirando sus fibras musculares.
7. Cuadriplegia. La parálisis de las cuatro extremidades
8. Diaplejía. Sinónimo de paraplejía, la parálisis de ambas extremidades inferiores
9. Diaplejía espástica. Los músculos están paralizados y rígidos; es la forma más frecuente de parálisis cerebral
10. Disgenesia. Formación anormal o defectuosa de un órgano o parte del mismo, sobre todo durante el desarrollo embrionario
11. Ecografía. Técnica de exploración del interior de un cuerpo mediante ondas electromagnéticas o acústicas, que registra las reflexiones o ecos que producen en su propagación las discontinuidades internas.
12. Ectopia. Fuera de lugar. Anomalía congénita en la situación de un órgano
13. Eritropoyetina. Hormona natural, secretada principalmente por los riñones de los adultos y los pulmones de los niños, que estimula la producción de glóbulos rojos, encargados de transportar el oxígeno a todas las células del cuerpo. Hormona formada en el hígado y riñón que estimula la eritropoyesis.
14. Espina bifida. Malformación congénita que consiste en un defecto del cierre de la columna vertebral durante el desarrollo prenatal.
15. Estrabismo. Proceso también denominado bizquera, en el que una alteración de la musculatura del ojo trastorna la visión binocular normal.
16. Feto. Término que se aplica a un embrión animal una vez que ha transcurrido un periodo de tiempo determinado desde la concepción. Por ejemplo, en la reproducción humana este periodo es de ocho semanas; para el desarrollo embrionario inicial.
17. Fibrosis quística. Alteración hereditaria en la que las glándulas exocrinas producen una secreción mucosa anormalmente espesa que produce la obstrucción del páncreas e infecciones crónicas de los pulmones, que conducen, en general, a la muerte en la infancia o a comienzos de la edad adulta.
18. Galactosemia. Anomalía metabólica hereditaria en la que se acumula el disacárido Galactosa en la sangre y los tejidos, lo que genera cambios patológicos.
19. Hemiplejía. La parálisis de dos extremidades del mismo lado.
20. Hiperplasia. Aumento controlado del número de células en un órgano o tejido.
21. Hiperreflexia. Es una reacción del sistema nervioso autonómico (involuntario) a la estimulación excesiva. Dicha reacción puede incluir hipertensión, cambios en la frecuencia cardíaca, cambios en el color de la piel (Palidez, enrojecimiento, coloración azul-grisácea) y sudoración intensa.
22. Homeostasis. Proceso por el cual un organismo mantiene las condiciones internas constantes necesarias para la vida.
23. Hipoplasia. Es un defecto o ausencia parcial. Glandula de tamaño pequeño.

24. Hipotonía. Es la disminución del tono muscular. Los bebés que padecen esta condición presentan flacidez y se siente como si fueran “ muñecos de trapo” al cargarlos.
25. Hipoxia. Déficit agudo de oxígeno provocado por el exceso de altitud.
26. nefrosis. Es un grupo de síntomas que abarca proteína en la orina (que excede 3.5 gramos por día), bajos niveles de proteína en la sangre, niveles altos de colesterol e hinchazón (edema) La orina puede contener también grasa que es visible bajo el microscopio.
27. macroglosia. Generalmente es causada por un aumento en la cantidad de tejido en la lengua y no debido a un crecimiento externo como en el caso de un tumor.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti L, Proverbio M, Costagliola S, Pomoli R, Boldrighini B.2002. Germline Mutations of TSH Receptor Gene as Cause of Nonautoimmune Sub clinical Hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism Vol. 87, No. 6 2549-2555.
2. Alcaraz Sanz Maria D, Castán Laborda N, Casanovas Cuquea E, Vives Vidal A. 1999. Dolor en la prueba del diagnostico precoz neonatal: punción en el talón o en la mano. XX Congreso de la ANECIPN: Barcelona.
3. Alexopoulou O, Beguin C. De Nayer P.and Maiter D.2000. CLINICAL STUDY: Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. European Journal of Endocrinology. Vol 150. parte 1.
4. Beate Oerbeck, Kjetil Sundet, Bengt F. Kase¹ and Sonja Heyerdahl.2003. Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and L-Thyroxin Treatment on Intellectual, Motor, and School-Associated Outcomes in Young Adults. PEDIATRICS Vol. 112 No. 4 October. pp. 923-930
5. Benson C. (1997). Diagnósticos y Tratamientos ginecostetricos. Ed. El Manual Moderno. 455-565.
6. Bernal J. 2002. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central. An Esp Pediatr.; 56: 38 – 41
7. Bernal J.2002. Mecanismos de regulación por hormona tiroidea en el desarrollo neural. Endocrinología; 48:202-216.
8. Borremans, G. Perinetti, H.A. Glatstein, T. 2002. Anatomía e Histología .Capitulo 2. pp.,45-59.
9. Borremans CG, Perinetti HA 2003. Embrazo y Enfermedades Tiroideas. Pren Méd Argentina; 90: 232-2
10. Bost M, Léger J, Lyonnet S.and Polak Michel.2002. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. Human Molecular Genetics, 2002, Vol. 11, No. 17 2051-2059.
11. Brian M. Casey, , Jodi S. Dashe, , C. Edward Wells, , Donald D. McIntire, William Byrd, Kenneth J. Leveno, and F. Gary Cunningham. 2005. Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes. Obstetrics & Gynecology. 105: 239-245.
12. Briet M. Judy, Wassenaer Aleid G, Dekker W. Friedo, Vijlder Jan, Baar Anneloes van.2001. Neonatal Thyroxine Supplementation in Very Preterm Children: Developmental Outcome Evaluated at Early School Age. PEDIATRICS Vol. 107 No. 4 April 2001, pp. 712-718.
13. Burrow Gerard N, Fisher Delbert A, y Larsen P. Reed.1994. Maternal and Fetal Thyroid Function. The New England Journal of Medicine. 331:1072-1078.
14. Cao Xue Yi, Jiang Min, Dou Zhi-Hong, Rakeman Murdon Abdul, Zhang Ming-Li, Ammette Kareem, DeLong Nancy and DeLong G: Robert. 1994. Timing of Vulnerability of the Brain to Iodine Deficiency .Volumen : 1739-1744. Num. 1.

15. Calvo, Jauniaux, Gulbis, Asunción, Gervy, Contempré and Morreale de Escobar.2002. Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 87, No. 4 p, 1768-1777.
16. Campos Vitor Maria, Campos Beatriz. 2003.Disfuncao Tiroideia No Recem Nascido. *Endocrinología. Acta Médica Portuguesa*. 16: 48-50.
17. Cassio Alexandra, Cacciari Emanuele,Cicognani Alessandro, Damián Grazia.2003. Treatment for Congenital Hypothyroidism: Thyroxine Alone or Thyroxine Plus Triiodothyronine?. *PEDIATRICS* Vol. 111 No. 5 May 2003, pp. 1055-1060.
18. Dashe, J. S., Casey, B. M., Wells, C. E., McIntire, D. D., Byrd, E. W., Leveno, K. J., Cunningham, F. G. (2005). Thyroid-Stimulating Hormone in Singleton and Twin Pregnancy: Importance of Gestational Age-Specific Reference Ranges. *Obstet Gynecol* 106: 753-757
19. Detmer W, McPhee S, Nicoll D, Chouu T. 1997. Manual de pruebas diagnosticas. México, Manual Moderno.
20. Dotsch Jorg, Zepf Kristina, Schellmoser Stefan, Rascher nWolfgang y Dorr Helmuth.2001. Unmasking of Childhood Hypothyroidism by Disseminated Xanthomas. *PEDIATRICS* Vol. 108 No. 5 November p. e96.
21. Dussault H. Jean y Fisher A. Delbert.1999. Thyroid Function in Mothers of Hypothyroid Newborns. *Obstetrics & Gynecology* 1999;93:15-20.
- 22.Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. 1998. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología*; 45:3-14.
23. Fants R. Corrinne, Dagogo- jack Samuel, Ladenson H. Jack and Gronowski M. Ann.1999. Thyroid Function during Pregnancy. *Clinical Chemistry*. 1999;45:2250-2258.
24. Fawcott D. (1996). *Tratado de Histología*. 890-900.
- 25.Finochietto R, Yoel J, Cerisola. 1985. Anatomía quirúrgica en: Atlas de cirugía de Bocio. Argentina. 101-110.
- 26.Flórez J.1999 Patología cerebral y sus repercusiones cognitivas en el síndrome de Down. *Siglo Cero*; vol 30(3): 29-45.
- 27.Flores F, Aviles R, Cardiel Marmolejo L.2004. Agenesia de glándula tiroides.Reporte de un caso.*Revista Médica del Hospital General de México*. S.S.67: p.215-218.
- 28.Foley T.P.Jr.1996. Disorders of the thyroid in children. En Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, pp171-94.
29. [Forrest D](#), [Erway LC](#), [Ng L](#), [Altschuler R](#), [Curran T](#). 1998. Thyroid hormone receptor beta is essential for development of auditory function. [Nat Genet](#). 1996 Jul;13(3):354-7.

30. Forrest Douglas.2005. The Developing Brain and Maternal Thyroid Hormone: Finding the Links. *Endocrinology* Vol. 145, No. 9 4034-4036.
- 31.Fraichard A, Chassande O, Plateroti M, Roux J:P. The T3R α gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for post-natal development and thyroid hormone production. 1998. *The EMBO Journal* Vol. 16 No. 14 pp. 4412-4420.
32. Gal B. (2000). *Bases de la Fisiología*. Editorial Tebar. 345-365.
- 33.Ganong F. (1984). *Fisiología Humana*. Editorial El Manual Moderno, SAA de C.V. 261-275.
- 34.García-Flores M, Garrido-García LM, Padrón-Martínez M et al. 2000. Alteraciones cardiovasculares en niños con hipotiroidismo congénito detectado por tamiz, tratado a largo plazo. *Acta Pediatr Mex* 2000; 21(1): R8.
35. Gartner P. Lesli; *Texto Atlas de Histología*; segunda EDICIÓN editorial Mc Graw-hill Interamericana 2002.
36. Glinoe Daniel. 1997. The Regulation of Thyroid Function in Pregnancy: Pathways of Endocrine Adaptation from Physiology to Pathology. *Endocrine Reviews* 18 (3): 404-433.
37. Goodman G. (1997). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editorial Medica Panamericana.
38. Gosling J:A. *Anatomía humana, Texto y Atlas en color*. Segunda edición; editorial Mc Gaw Hill Interamericana. 1988.
39. Grabowski T. (2002) . *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Oxford. 455-550.
40. Gruñeiro de Papendieck Laura.1995.Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Experiencia en sangre de cordón. • *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*, XIV, N° 2.
- 41.Guadaño A, Escámez M. Raussel E. 1999. Expression of Type 2 Iodothyronine Deiodinase in Hypothyroid Rat Brain Indicates an Important Role of Thyroid Hormone in the Development of Specific Primary Sensory Systems. *The Journal of Neuroscience*, May 1, 19(9):3430-3439.
42. Guyton C.(1983).*Fisiología Humana* .Nueva Editorial Interamericana. 415-427.
23. Hadow E James, Palomaki E. Glenn, Walter B.S, Allan C. Walter, Knight J. George, Gagnon June, Mitchell L. Marvin..1999. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. [A correction has been published: N Engl J Med 1999;341\(26\):2015.](#)
44. Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, Okutani T, Yoshiyama M, Ban H and Yoshikawa N.2005. Central Hypothyroidism in Infants Who Were Born to Mothers With Thyrotoxicosis Before 32 Weeks' Gestation: 3 Cases. *PEDIATRICS* Vol. 115 No. 5 May 2005, pp. e623-e625
45. Higuchi R, Miyawaki M, Kumagai T, Okutani T, Yoshiyama M, Ban H and Yoshikawa N.2001. Short-Term Hyperthyroidism Followed by Transient Pituitary Hypothyroidism in a Very Low Birth Weight Infant Born to a Mother With Uncontrolled Graves' Disease. *PEDIATRICS* Vol. 107 No. 4 April 2001, p. e57.

46. Hume Robert, Simpson Judith, Delahunty Caroline Toor Hans-van, Wu S:Y and Visser J.2004. Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 89, No. 8 4097-4103.
47. Islas Andrade Sergio; Diabetes Mellitas; segunda edición; McGraw- Hill Interamericana 2000.
48. Junqueira Barreiro; Histología Básica; Cuarta Edición; Editorial Masson 1999.
49. Kemper A, Foster M. Congenital hypothyroidism: A Guide for the general pediatrician. 2003. New form Contemporary Pediatrics.
50. Korenman SG. 2000 Atlas de Endocrinología, Vol 1, Enfermedades Tiroideas. 1ª ed. RL S.A., Argentina.
51. Leger Juliane, Marinovic Daniella, Garel Catherine, Bonaiti Catherine, Polak Michel and Czernichow Paul. 2002. Thyroid Developmental Anomalies in First Degree Relatives of Children with Congenital Hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 87, No. 2 575-580.
52. Lehman R, Saunderson 2001. Manual of Clinical Laboratory Science. USA, W.B. Saunders Company.
53. Lucas, Morley R.1996. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. BMJ ; 312:1132-1133.
54. Malacara J. y viveros G., (1997). Fundamentos de Endocrinología. Ciencia y Cultura Latinoamericana S.A . 550-569.
55. Marjorie, A. England; Gran Atlas de la vida antes de nacer; McGraw-hill Interamericana 2000.
56. Mayayo E y Grupo de trabajo del tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC). An Esp Pediatr 1995; 43: 53-58.
57. Mayayo E. Exploración de la función hipotálamo-hipófiso-tiroidea. En: Exploraciones Funcionales en Endocrinología Pediátrica. Audí L (Ed). Ancora SA. Barcelona, 1996. Págs 99-119.
58. Netter Frank; Sistema Endocrino y enfermedades metabólicas; Tomo IV; editorial Masson Salvat 1998.
59. Moore, Persaud. (2002). Embriología Clínica; Sexta edición; McGraw-hill Interamericana.
60. Moore L y Dalley F., (2002) . Anatomía con Orientación Clínica. Editorial Panamericana. 1345-1376.
61. Morreale de Escobar G, Obregón María de Jesús y Escobar del Rey F.2000. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia?. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 85, No. 11 3975-3987.
62. Moreno JC. 2004. Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito. An.Pediatric. 60: 36-41.

63. Mutschler G. y Vaupel E., (2004). Anatomía, Fisiología y Pato fisiología del hombre. Edit. REVERTE. 655-700.
64. Nohr B. Susanne and Laurberg Peter. 2000. Opposite Variations in Maternal and Neonatal Thyroid Function Induced by Iodine Supplementation during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 85, No. 2 623-627.
65. Neuu A. Tamaño ecográfico del tejido endocrino. En: *Diagnóstico Endocrinológico Funcional en Niños y Adolescentes*. Ranke MB (Ed). Díaz de Santos SA. Madrid, 1993 Págs 25-41.
66. Nillni A. Eduardo y Severino A. Kevin. 1999. The Biology of pro-Thyrotropin-Releasing Hormone-Derived Peptides. *Endocrine Reviews* 20 (5): 599.
67. Rodríguez Arnao, A. Rodríguez Sánchez, Af Pose Cabarcos. 2002. Tratamiento del hipotiroidismo. *An. Esp. Pediatr.* 56: 53-61.
68. Ogilvy-Stuart A.L. 2002. Neonatal thyroid disorders. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002;87:F165.
69. Oppenheimer J, Schwartz L. 1997. Molecular Basis of Thyroid Hormone-Dependent Brain Development *Endocrine Reviews* 18 (4): 462-475.
70. Pagan K, Pagana T. *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio*. 1996. Madrid, Mosby.
71. Paredes Fernández G, Castro Castro B, Lay Muñoz S, Vila del Prado R. 2003. Programa de diagnóstico precoz de hipotiroidismo congénito en Contramaestre durante 12 años. [artículo en línea]. *MEDISAN*;7(2).
72. Parimi S. Prabhu, Gruca L. Lourdes and Kahlan C. Satish. 2005. Metabolism of Threonine in Newborn Infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (July). doi:10.1152/ajpendo.00132.
73. Park S.M, Chatterjee V:K:K. 2005. Genetics of congenital hypothyroidism. *Journal of Medical Genetics* 2005;42:379-389.
74. Perinetti, H.A, Borremans, R:G. 1995. Embriología y anomalías del desarrollo. *Médica Panamericana*. Argentina . pp., 500-559.
75. Pernkopf, E. *Head y Neck*. 1989 *Atlas of Topographical and applied Human anatomy*. Vol 1.
76. Queiroz de Tejerina. 2000. Incidencia de hipotiroidismo congénito, detectado por el método de tamizaje neonatal en el Distrito III de la ciudad de La Paz. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 39 (2): 50-54.
77. Quiroz Gutiérrez Fernando; *Anatomía Humana*; Editorial Porrúa, SAA México. 2000.
78. Ramírez-Mayans J, Mata-Rivera N, Galaz-Pantoja M, Montijo-Barrios E, Ruiz-Reyes M, Calzada-León , Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, García-Campos M*, Gutiérrez-Castrellón . 2003. Determinación de pH intraesofágico de 24 horas en niños con hipotiroidismo congénito. *Asociación Mexicana de Gastroenterología A.C.*
79. Refetoff S. 1990. Inherited thyroxin binding globulin abnormalities in man. *Endocr Rev.* 10:275-293.

80. Rego A, Regal M, Catalina PF, García-Mayor RV. Hipotiroidismo subclínico: concepto, etiología, repercusiones y tratamiento. *Endocrinología* 1996; 43: 152-155.
81. Rigel. MD, Landenson PW, Levine MA. 1998. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J Clinical Endocrinology Metab.*83: 4435-4442.
82. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T. 1999. El sistema endocrino. En: *Patología estructural y funcional*. 6 ed. Madrid: Mc Graw Hill. Interamericana, 1174-8.
83. Rodríguez Leon, Nuredim J, Ramos Garcia M, Arias de la Cruz M y Mejia Zapata L. 1999. Factores que influyen en el diagnóstico e inicio del tratamiento oportuno en el hipotiroidismo congénito. *Archivos de Investigación Pediátrica de México*. Vol 2, Núm 7.
84. Rodríguez Ojea Menéndez. 1996. Deficiencia de yodo y sus implicaciones para la salud del hombre. *Revista Cubana Aliment Nutr.*, 10(2).
85. Rodríguez , Moreno M, Rodríguez y Grupo de trabajo del tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Enfermedad tiroidea autoinmune. *An Esp Pediatr* 1995; supl. 67: 18-28.
86. Rovet F. Joanne and Ehrlich Robert. 2000. Psycho educational Outcome in Children With Early-Treated Congenital Hypothyroidism. *PEDIATRICS* Vol. 105 No. 3 March 2000, pp. 515-522.
87. Russell McDowell. (1992). *Minerals in Animal y Human Nutrition*. Academia Press 657-780.
88. Salerno Mariacarolina, Lettieri Teresa, Esposito del Puente Antonella, Esposito Valentina, Capalbo Donatella, Carpinelli Assunta and Del Puente Antonio. 2002. CASE REPORT: Effect of long-term L-thyroxin treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. [Vol. 151 Part 6](#).
89. Salet Queiroz de Tejerina M. 2000. Hipotiroidismo congénito - Tamizaje Neonatal. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 39 (2): 50-54.
90. Sanchez I, Carvajal de Nova M, Hurtado L. 2003. Absceso estéril primario y diagnóstico diferencial de neoplasia tiroidea. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 11, No. 4. pp., 175-178.
91. Sanjurjo Crespo P. 2004. Conceptos de screening neonatal y diagnóstico metabólico urgente. En *urgencias metabólicas en el Periodo neonatal y del lactante*. España. 631-635.
92. Schoen J. Edgar, Clapp Wesley, To T. Trinh and Fireman H. Bruce. 2004. The Key Role of Newborn Thyroid Scintigraphy With Isotopic Iodide (^{123}I) in Defining and Managing Congenital Hypothyroidism. *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 6 December 2004, pp. e683-e688.
93. Smallridge R.C, Ladenson W. 2001. Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 86, No. 6 2349-2353.
94. Tierney M. (2003). *Diagnóstico clínico*. Editorial Médica Panamericana. 675-689.

95. Toft D. Anthony. 1994. Thyroxine Therapy. [N Engl J Med 1994;331\(15\):1035.](#)
96. Torre J, Rernón Alvarez Arenas JK, Pampols Ros T. 2002. Comisión Errores Metabólicos Congénitos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). El cribado neonatal y la colaboración entre instituciones científicas. *An. Esp. Pediatr.* 56: 201-203.
97. Trueba, S. S., Auge, J., Mattei, G., Etchevers, H., Martinovic, J., Czernichow, P., Vekemans, M., Polak, M., Attie-Bitach, T. (2005). PAX8, TITF1, and FOXE1 Gene Expression Patterns during Human Development: New Insights into Human Thyroid Development and Thyroid Dysgenesis-Associated Malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 455-462.
98. Vargas F, Ferrández A, Martínez MJ, García A. Hipotiroidie par déficit isolé en TSH. *Arch Fr Pediatr* 1979; 36:392.
99. Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade, Ortiz-Cortés J, González-Contreras, Ortega-Velázquez. 2004. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. *Salud Publica Mex.* 46:141-148.
100. Vermiglio F, Lo Presti VP, Scaffidi Argentina G, Finocchiaro MD, Gullo D, Squatrito S, Trimarchi F. 1995. Maternal hypothyroxinaemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. *Clin Endocrinol (Oxf).* Apr;42(4):409-15.
101. Villanueva J. 2001. Hipotiroidismo. *Revista de Posgrado de la Cátedra VIa Medicina N° 105.* Página: 3-12.
102. Vogiatzi G, Kirkland L. 1997. Frequency and Necessity of Thyroid Function Tests in Neonates and Infants With Congenital Hypothyroidism. *PEDIATRICS* Vol. 100 No. 3 September 1997, p. e6.
103. Wassenaar G, Brie M, Baar A, Smith J. 2002. Free Thyroxine Levels During the First Weeks of Life and Neurodevelopment Outcome Until the Age of 5 Years in Very Preterm Infants. *PEDIATRICS* Vol. 110 No. 3 September. pp. 534-539.
104. Wassenaar G, Aleid, Kook H, Joke, Vijlder J: M Jan, Briet M Judy, Smith J Bert, Tamminga Pieter, Baar Anneloes van, Dekker W. Friedo and Vulsma Thomas. 1997. Effects of Thyroxine Supplementation on Neurologic Development in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *vol. 336: 21-260 num 1.*
105. Weber G, Vigone M: C, Rapa A, Bona G, Chimello G. 1998. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F70-F72.
106. Weetman A.P and Grossman A., (1997). *Pharmacotherapeutics of the thyroid Gland.* Edit Springer. 456-500.
107. Xue-Yi Cao, Xin-Min Jiang, Zhi-Hong Dou. 1994. Timing of vulnerability of the Brain to Iodine deficiency in Endemic Cretinism. *The New England Journal of Medicine.* 331:1739-1744.
108. Yuan Puqing and Yang Hong. 2005. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (June 28, 2005). doi:10.1152/ajpendo.00108.2005.

109. Yuan Pu Ping y Yang Hong. 1999. Hypothyroidism induces Fos-like immunoreactivity in ventral medullary neurons that synthesize TRH . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 277: E927-E936, 1999.

110. Zambrano AF, Avila RE, Delgado SB et al. 1996. Hipotiroidismo congenito: deteccion por Radioinmunoanálisis de tirotrópina neonatal con reactivos mexicanos. *Acta Pediatr Mex* 1996; 17 (3): 136-142.