



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO Y SUS
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

SANTA ELENA RAMÍREZ COVARRUBIAS

TUTOR: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA SÁNCHEZ

ASESORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Introducción.	4
1.-Generalidades.	5
✓ 1.1 Embriología.	6
✓ 1.2 Localización.	8
✓ 1.3 Histología.	9
✓ 1.4 Función.	11
✓ 1.5 Regulación de la función tiroidea.	12
2.-Biosíntesis de las hormonas tiroideas.	15
✓ 2.1 Mecanismo y síntesis de las hormonas tiroideas.	15
✓ 2.2 Metabolismo de las hormonas tiroideas.	22
✓ 2.3 Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.	23
✓ 2.4 Acciones de las hormonas tiroideas.	24
○ 2.4.1 Hormonas tiroideas en sangre.	28
.3.- Sistema nervioso adrenérgico y aminos bioactivas	31
4.- Entidades patológicas de la tiroides.	33
5.- Hipotiroidismo congénito.	35
✓ 5.1 Definición.	35
✓ 5.2 Clasificación.	35
✓ 5.3 Incidencia.	37
✓ 5.4 Etiología.	38
✓ 5.4 Patogenia.	39
✓ 5.5 Tipos de hipotiroidismo congénito.	41

○ 5.5.1 Hipotiroidismo congénito primario. -----	41
○ 5.5.2 Hipotiroidismo central. -----	43
○ 5.5.3 Hipotiroidismo congénito transitorio. -----	43
○ 5.5.4 Hipotiroidismo periférico. -----	44
○ 5.5.5 Deficiencia de yodo. -----	44
▪ 5.5.5.1 Trastornos por carencia de yodo. -----	45
▪ 5.5.6 Exceso de yodo. -----	46
6.- Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito. ---	46
✓ 6.1 Recién nacido. -----	46
✓ 6.2 Lactante y niño mayor. -----	48
7.- Diagnóstico. -----	50
✓ 7.1 Pruebas diagnósticas. -----	50
○ 7.1.1 Tamizaje. -----	50
○ 7.1.2 Ecografía. -----	55
○ 7.1.3 Cintigrama tiroideo con tecnecio 99. -----	56
○ 7.1.4 Test de descarga con perclorato. -----	57
○ 7.1.5 Gammagrafía tiroidea. -----	57
✓ 7.2 Confirmación diagnóstica. -----	58
○ 7.2.1 Búsqueda de signos y síntomas clínicos. -----	58
✓ 7.3 Reevaluación diagnóstica. -----	60
8.- Tratamiento. -----	63
9.- Pronóstico. -----	65
10. Manifestaciones bucales. -----	66
Conclusiones. -----	68
Referencias bibliográficas -----	69

Introducción.

El hipotiroidismo congénito es una enfermedad que resulta de la producción deficiente de hormonas tiroideas, cuya función principal al nacimiento y durante los primeros años de la vida del niño es actuar sobre el crecimiento y desarrollo. Tiene una extraordinaria importancia en el niño por su potencial repercusión sobre el desarrollo intelectual, ya que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo del niño durante las etapas pre y postnatal, por lo que el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ocasiona daño neurológico irreversible.

El hipotiroidismo congénito es una de las urgencias endocrinológicas más comunes y representa la causa más frecuente de retraso mental prevenible en el infante. Se caracteriza por la ausencia, falta de desarrollo o destrucción de la glándula tiroidea, falta de estimulación de la glándula por la pituitaria y/o síntesis defectuosa o anormal de las hormonas tiroideas, produciendo una disminución de la actividad biológica de estas a nivel tisular en los primeros días de la vida.

La incidencia del hipotiroidismo congénito primario en nuestro país según las regiones uno por cada dos mil recién nacidos vivos.

El pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad. Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo para la detección oportuna de esta patología.

En México, es obligatorio el tamiz neonatal para la detección del hipotiroidismo congénito, atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido.

La ausencia de sintomatología clínica en la mayoría de los niños hipotiroideos durante los primeros meses de vida impide su sospecha y, en consecuencia, el diagnóstico clínico es sinónimo de diagnóstico tardío.

1. Generalidades de la glándula tiroides.

El sistema endocrino es un conjunto de glándulas que producen hormonas que son liberadas para ejercer control a distancia de diversas funciones del organismo.¹

La glándula tiroides, ubicada en la región anterior del cuello, es uno de los órganos endocrinos más activos del organismo.²

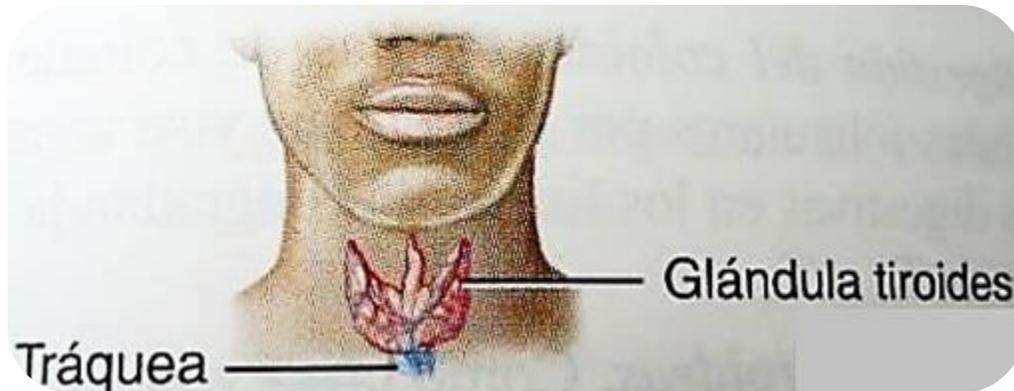


Figura N° 1. Localización de la glándula tiroides.³

La glándula tiroides, del griego *thyreos* y *eidos*, significa forma de escudo. Su nombre fue dado por Wharton en 1656. Aunque su descubridor fue Vesalius en 1534 es de señalar que desde 1500 se conocía la existencia del bocio. Pasarían casi 2 siglos antes de que se precisara su importancia fisiológica.⁴

Entre 1825 y 1845, Parry, Graves y Basedow describieron el bocio tóxico difuso. En 1884 se realizó por Rehn la primera tiroidectomía subtotal como tratamiento del hipertiroidismo, y en 1888 Ord describió el cuadro clínico ya reportado por Gull, el cual se corresponde con el hipotiroidismo primario; pero desde siglos atrás, en China se conocía el beneficio del consumo de algas marinas y esponjas, aunque para la literatura occidental es en 1891 que se emplea el extracto del tiroides para el tratamiento del hipotiroidismo.⁴

En 1895 Baumann descubrió la presencia de yodo en el tiroides unido a la globulina, y llamó a esa sustancia yodotironina; Oswald, años después, aisló una proteína yodada a la que llamó tiroglobulina.⁴

En 1811 se describió el carcinoma primario del tiroides; en 1896 Riedel la tiroiditis crónica que hoy lleva su nombre; en 1912 Hashimoto describió la tiroiditis crónica; en 1914 Kendall aisló la tiroxina, aunque no fue hasta 1926 que Harrington determinó que es un derivado de la tirosina con 4 átomos de yodo; años más tarde Pitt Rivers y Gross identificaron la T3.⁴

1.1 Embriología.

La tiroides se origina en una evaginación del suelo de la faringe, donde se desarrolla un divertículo que se dirige paulatinamente hacia la región caudal y frontal del cuello en donde está conectado con la lengua a través del conducto tirogloso (agujero ciego).¹

El primordio tiroideo aparece hacia el primer mes de gestación, al engrosarse el suelo faríngeo que posteriormente se transforma en divertículo, deja a su paso el conducto tirogloso, se desplaza progresivamente en sentido caudal para dar origen a una estructura bilobulada que hacia el tercer mes de la gestación se diferenciará a estructuras tubuliformes y posteriormente tubulares, que se llenarán de coloide, dando forma hacia la semana 29 a la glándula tiroidea propiamente dicha, que tendrá la capacidad de sintetizar tiroglobulina.²

Esto ocurre alrededor de la tercera semana del embarazo, cuando comienza la emigración de las células que forman la glándula. La glándula aparece a los treinta días del desarrollo del embrión. Entre la 11° y 12° semana de gestación el tiroides ya concentra yodo y es el momento en el cual empieza a funcionar como glándula endocrina importante.⁵

La segmentación del tubo neural primitivo da origen al romboencéfalo, éste, a su vez, se segmenta en el eje cefalocaudal para dar lugar a rombómeros que dividen al rombo encéfalo en compartimentos más pequeños. Así, las células de la cresta neural que emergen desde la rombómera r6 migran hacia el tercer y cuarto arcos faríngeos y forma la glándula tiroides, hasta que alcanza su sitio definitivo en el cuello.¹

La hipófisis podrá formar y segregar TSH desde las semanas 10 a 12, madurando este proceso en las semanas 18 a 26, cuando la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) es efectiva para la síntesis de TSH.²

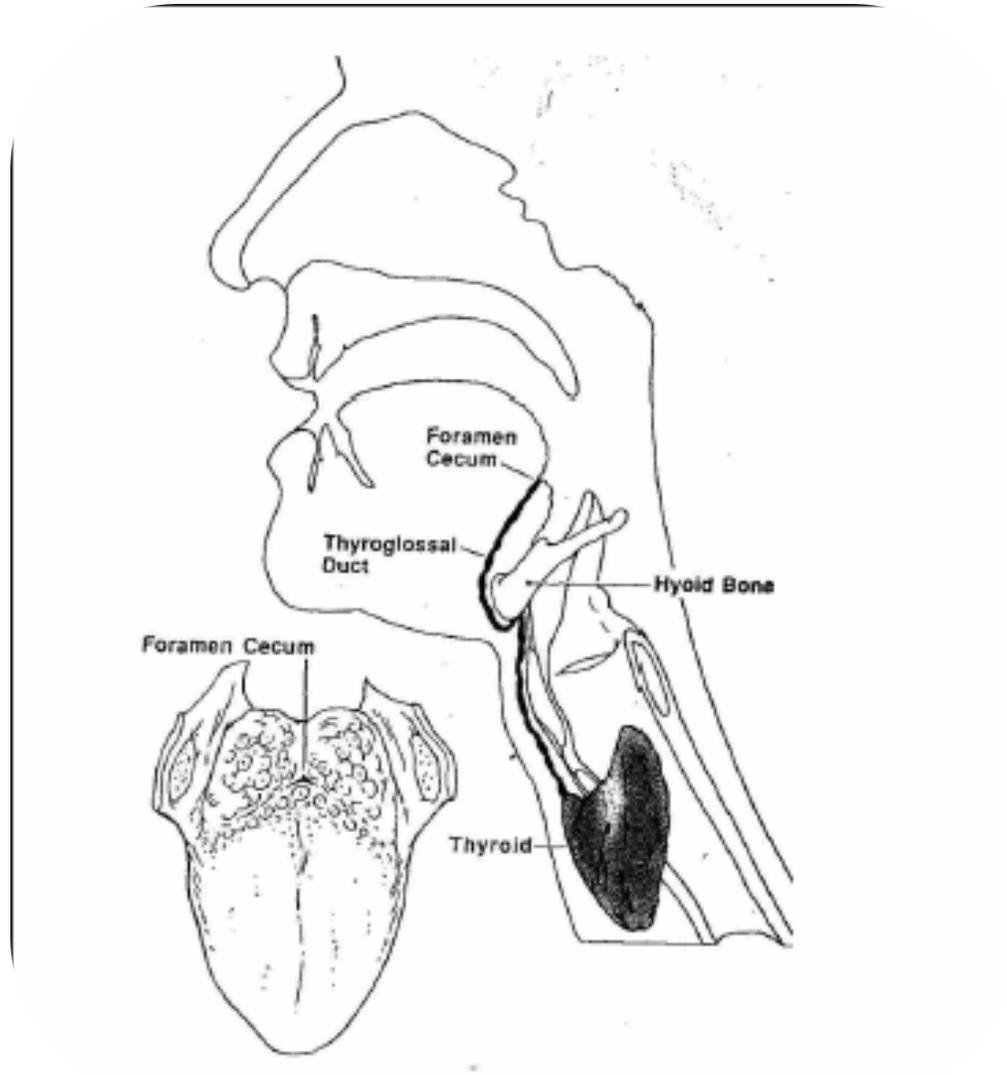


Figura N° 2. Embriología de la glándula tiroides.⁶

1.2 Localización

La glándula tiroides es impar, está ubicada en la región anterior del cuello, extendiéndose hacia abajo desde el nivel de la quinta vértebra cervical hacia la primera torácica, por debajo del cartílago cricoides.

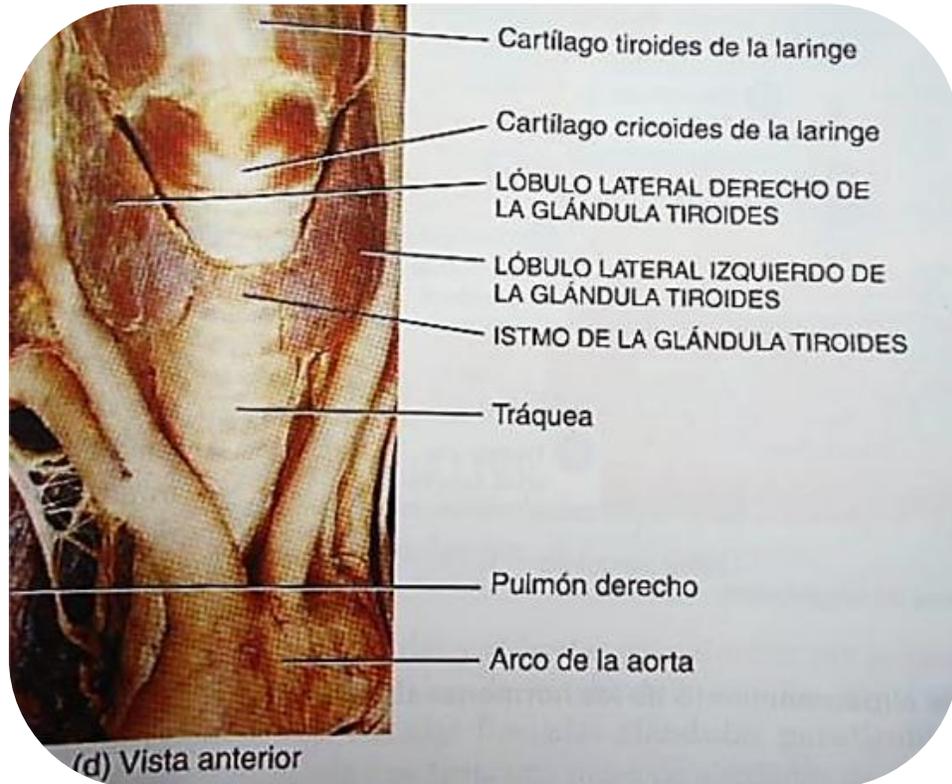


Figura N°3. Vista anterior de la glándula tiroides.³

Su peso promedio es de 25 a 30 gramos. Está formada por dos lóbulos unidos por un istmo. Cada lóbulo mide entre 50 y 60 mm de longitud y tiene un polo superior y otro inferior. La glándula crece de manera transitoria durante la pubertad, el embarazo y la lactancia.⁵

Está envuelta por dos cápsulas. Una externa formada por tejido conjuntivo denso, dependencia de la fascia cervical, y otra interna, adherida íntimamente con la superficie de la glándula, que origina el estroma tiroideo. Entre ambas cápsulas solo hay uniones laxas.¹

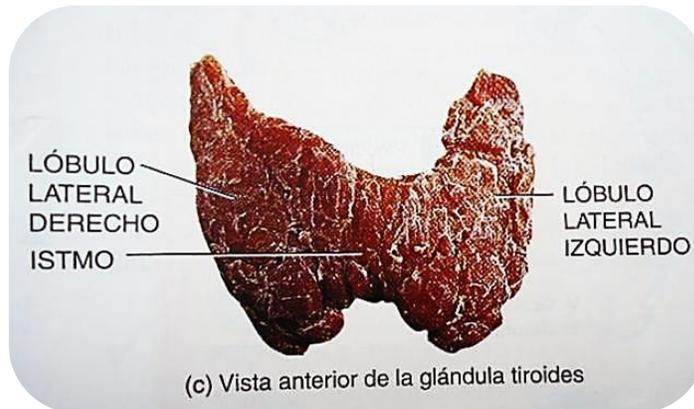


Figura N°4. Morfología de la glándula tiroides.³

La irrigación de la glándula está garantizada por las arterias tiroideas superior, la tiroidea inferior y una rica red de colaterales que se distribuyen por toda la glándula. La sangre sale por las venas superior y media que confluyen con las venas lingual y facial para formar el tronco tirolinguofacial que desemboca en la vena yugular interna. Las venas tiroideas inferiores descienden y confluyen en el tronco braquiocefálico izquierdo.⁵

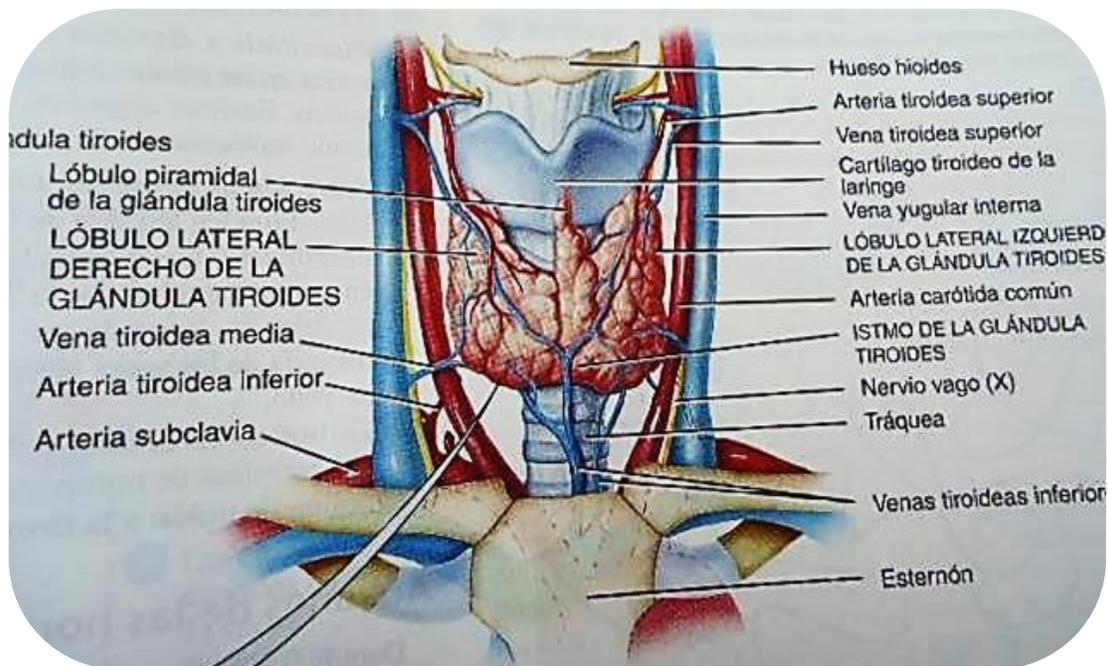


Figura N°5. Irrigación de la glándula tiroides.³

1.3 Histología

El tiroides está formado por aproximadamente tres millones de folículos, que en promedio alcanzan un diámetro de 200 micras y están tapizados por células de orientación polar, que según la estimulación por la TSH (hormona estimulante de la tiroides) desde planas hasta columnares altas. Las células foliculares tienen un núcleo redondo con cromatina fina. El lumen folicular está ocupado por variable cantidad de coloide pálido y homogéneo que contiene tiroglobulina. Ultra estructuralmente las células foliculares tienen microvellocidades en su porción apical.⁵

Las de mayor actividad tienen abundantes lisosomas, así como un prominente retículo endoplasmático rugoso, y el aparato de Golgi está típicamente bien desarrollado.⁵

Las células parafoliculares (en la membrana basal y en estrecho contacto con las células foliculares), tienen abundantes gránulos neurosecretorios, tienen moderada cantidad de citoplasma pálido y núcleo oval. Las células parafoliculares son más abundantes en el tercio superior y medio de los lóbulos tiroideos.

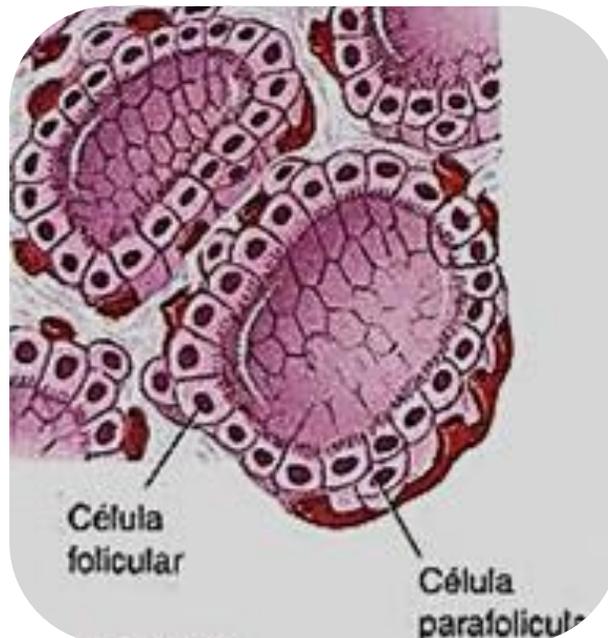


Figura N°6. Folículos tiroideos.³

Se identifica un tercer grupo de células conocidas como solid cell nests (SCN), remanentes del cuerpo del último arco braquial, localizadas principalmente en las regiones posterolaterales y posteromediales de cada lóbulo. Forman pequeñas masas que pueden llegar a medir hasta 1 mm, las células varían entre formas poligonales a ovals. Con núcleo oval de cromatina finamente granular. La hendidura nuclear puede ser visible en un porcentaje alto de estas células. En ocasiones, estas células tienen citoplasma claro. Pequeños lúmenes glandulares con secreción mucinosa son frecuentemente detectados.⁵

Las unidades funcionales son los folículos tiroideos, limitados al epitelio cúbico simple asentado sobre una delgada membrana basal, entre los folículos hay tejido conjuntivo laxo muy vascularizado con numerosos capilares, vasos linfáticos, filetes nerviosos, fibroblastos y pequeños haces de fibras colágenas.¹

Cuando la glándula está poco activa, los folículos se agrandan, aumenta el contenido de coloide y las células foliculares se hacen aplanadas con escaso citoplasma. Al contrario, si la glándula esta activa las células foliculares son altas y columnares puede observarse gotas de coloide dentro de alguna de ellas a la microscopía.¹

1.4 Función.

La principal función de la glándula tiroides es la producción de las hormonas tiroxina (T_4), para lo cual requiere yodo exógeno y triyodotironina (T_3). Un riguroso mecanismo de retroalimentación entre el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides regula la producción de hormonas tiroideas. El hipotálamo sintetiza la hormona estimulante de tirotropina, que a su vez controla la producción y liberación de TSH por la adenohipófisis. Las hormonas tiroideas se encuentran mayoritariamente en el suero unidas a proteínas transportadoras y una menor porción en forma libre (T_3 libre y T_4 libre) que son las auténticas hormonas metabólicamente activas.⁵

Las hormonas tiroideas participan en casi todas las reacciones metabólicas del cuerpo humano, principalmente:

- ✓ Estimulan la síntesis y degradación de proteínas.
- ✓ Juegan un rol activo en la erupción dental.
- ✓ Participan en la síntesis y degradación de las grasas.
- ✓ Son muy importantes en el desarrollo, maduración y especialización del sistema nervioso central y periférico.
- ✓ Acción termorreguladora.
- ✓ Son imprescindibles para el crecimiento y desarrollo psicomotor.
- ✓ Participan en la síntesis de vitamina A.
- ✓ Aumentan el consumo de oxígeno por todos los órganos.
- ✓ Participan en el metabolismo del calcio (calcitonina)
- ✓ Estimulan la síntesis hematopoyética.⁵

La mayoría de los síndromes clínicos tiroideos están relacionados con el estado funcional, es decir, híper o hipofunción glandular.⁵

El hipertiroidismo es cuando los tejidos están sometidos a una cantidad excesiva de hormonas tiroideas.⁵ Provoca pérdida de peso, aumento de la frecuencia cardíaca, temblor, exoftalmia, etc.¹

Por su parte, las células parafoliculares segregan la calcitonina. Esta hormona disminuye el nivel de los iones calcio en la sangre (hipocalcemia) mediante la inhibición de la resorción ósea y la aceleración de la captación de calcio por los huesos. Los osteoclastos poseen receptores para calcitonina. Su efecto es antagónico al de la hormona paratiroidea, por lo que la acción de ambas hormonas regula la calcemia.¹

El hipotiroidismo se caracteriza por la disminución de la producción de hormonas de la tiroides o producción insuficiente de la acción de estas hormonas en el nivel celular.⁶ Cuando ocurre en la vida fetal o en la infancia, provoca cretinismo (hipotiroidismo congénito), con crecimiento deficiente y

retraso mental. En el adulto produce aumento de peso, somnolencia, fatiga, frecuencia cardíaca disminuida, alteraciones de la piel y de cabello, etc.¹

1.5 Regulación de la función tiroidea.

La actividad tiroidea está bajo control de la adenohipófisis y ésta a su vez, por el hipotálamo. 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 células neurosecretoras que producen neuropéptidos estimulantes e inhibidores (hormonas). La principal función de los neuropéptidos es modificar la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior.

La glándula hipófisis está conectada con el hipotálamo por el infundíbulo 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.⁹

La hipófisis sobresale de la superficie inferior del cerebro y reside en una depresión del hueso esfenoides, se divide en dos lóbulos principales: hipófisis posterior o neurohipofisis que almacena dos hormonas importantes:

- ✓ hormona antidiurética (vasopresina)
- ✓ oxitocina.

La adenohipófisis o hipófisis anterior sintetiza seis hormonas:

- ✓ Hormona del crecimiento.
- ✓ Adrenocorticotropina.
- ✓ Prolactina.
- ✓ Hormona folículo estimulante.

- ✓ Hormona luteinizante.
- ✓ Hormona estimulante de melanocitos.
- ✓ Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina).

La hormona tirotropina es la principal reguladora de la función tiroidea, que a su vez estimula la secreción por el factor hipotalámico TRH. Esta es la principal hormona hipotalámica descubierta por Schall y Guillen en 1970. Es un tripéptido neutro, consta de ácido piroglutámico, histidina y prolamina.⁹

El mecanismo de control primario se inicia en el hipotálamo, que secreta la hormona liberadora de tropina TRH, la cual se une a receptores de membrana específicos sobre la hipófisis para estimular la síntesis y secreción de TSH.⁹

El principal regulador de la función tiroidea es la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH), una segunda glucoproteína, producida por las células tirotropas de la adenohipófisis. Como el resto de hormonas glucoproteicas adenohipofisarias la TSH es un dímero constituido por una subunidad α , y una subunidad β específica y posee una vida media de 60 min. Y es degradada en 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 sálico. Se enlaza con los receptores y activa adenilato ciclasa en las membranas de las células de la glándula tiroidea, con el incremento resultante de AMPc intracelular produce cambio en la función tiroidea, aumentando la producción de hormonas tiroideas. La TSH actúa sobre la tiroides estimulando la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.

Además, la TSH estimula el crecimiento tiroideo como consecuencia de un aumento tanto del número como del tamaño de las células foliculares,

produce vasodilatación, aumentando el flujo sanguíneo y estimulando la angiogénesis.⁹

El receptor de la TSH pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G. en algunos casos, el dominio extracelular del receptor puede sufrir un proceso de proteólisis que da lugar a la formación de un receptor dimérico formado por dos subunidades (A y B) que permanecen unidas entre sí mediante puentes de disulfuro. Los receptores diméricos conservan su actividad y la sub unidad A se libera a la circulación y ocasiona la formación de anticuerpos anti-receptor.⁹

La regulación de la secreción de TSH depende principalmente de la hormona liberadora de tropina (TRH) producida principalmente por neuronas localizadas en el núcleo periventricular del hipotálamo. La TRH incrementa la síntesis de cadenas α y de las cadenas β de la TSH, y modula su glucosidación. La secreción de TSH está regulada también por catecolaminas, sobre todo por DA. La DA actúa directamente sobre las tirotropas a través de receptores D_2 inhibiendo la secreción y probablemente también la síntesis de TSH. Se ha descrito también que la secreción de TSH puede ser inhibida por la somatostatina hipotalámica.

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 (T_3) y tiroxina (T_4). La secreción de hormonas tiroideas está regulada también por un sistema de retroalimentación negativa ejercido por las propias hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH actuando directamente sobre la hipófisis, y también de forma indirecta inhibiendo la secreción de TRH.⁹

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

2. Biosíntesis de las hormonas tiroideas.

2.1 Mecanismo y síntesis de las hormonas tiroideas.

El yodo es indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas, calculándose sus requerimientos básicos en 50-60 $\mu\text{g}/\text{día}$. La síntesis de hormonas tiroideas se realiza a través de la captación diaria de yodo y la formación de tiroglobulina, la cual contiene residuos específicos de tirosina, los que son yodados en la porción apical de la célula tiroidea hasta formar monoyodotirosina y diyodotirosina (MIT, DIT). Finalmente, la enzima tiroperoxidasa (TPO) acopla dos moléculas de DIT o una molécula de DIT y una de MIT, dando origen a la tetrayodotironina (T_4) o la triyodotironina (T_3) respectivamente, las cuales son posteriormente almacenadas en forma de coloide o como parte de la molécula de tiroglobulina.²

Las hormonas tiroideas son derivados yodados del aminoácido tirosina. Están constituidas por el acoplamiento de dos residuos de tirosina yodada, lo que permite distinguir en su estructura dos anillos bencénicos denominados α (fenólico o externo) y β (tirosílico o interno) la activación biológica de las hormonas tiroideas va a depender, en gran medida, de la posición a la que se incorporen los átomos de yodo dentro de cada anillo. El proceso de síntesis de hormonas tiroideas consiste en:⁹

✓ Síntesis de Tg.

Las hormonas tiroideas se sintetizan a partir de los residuos de tirosina de la Tg. La Tg es una glucoproteína de gran tamaño que, como ocurre en todas las proteínas que van a ser secretadas, es sintetizada en los polirribosomas del retículo endoplásmico rugoso. Posteriormente, la proteína es procesada en las cisternas del aparato de Golgi donde completa su glucosidación y es

empaquetada en vesículas de secreción. Estas vesículas serán liberadas en la cara apical de los tirocitos, pasando así al interior del folículo.⁹

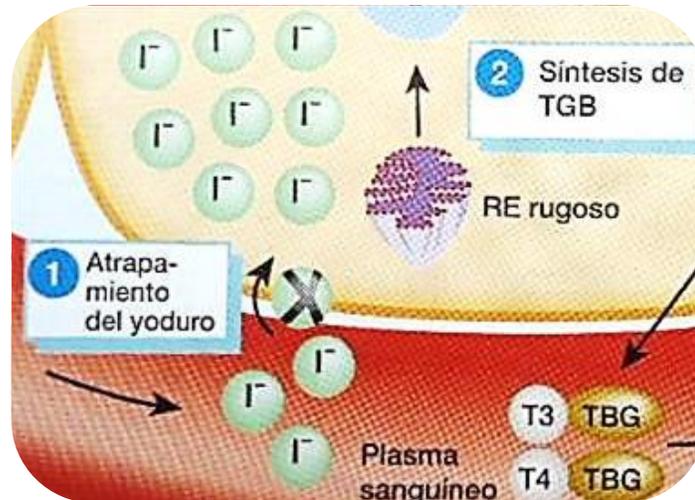


Figura N°7. Atrapamiento de yoduro y síntesis de TGB.³

- ✓ Captación de yodo por la célula folicular.

La captación del yodo circulante por el tirocito depende principalmente de un cotransportador Na^+/I^- denominado NIS. En cada ciclo, el NIS introduce en el tirocito dos átomos de sodio y un átomo de yodo. En el polo apical de la célula existe un segundo transportador de yodo denominado pendrina, que permite el paso de yodo del interior del tirocito al coloide. La pendrina es un cotransportador Cl^-/I^- está codificada por el gen *pds*. Las mutaciones de este gen son responsables del síndrome de Pendred que cursa con hipotiroidismo leve lo que sugiere que la pendrina no es el único sistema de transporte de yodo al interior del folículo.⁹

El yodo es un elemento traza en el organismo por lo que la tiroides necesita un sistema que le permita captar el yodo necesario para atender las demandas de la síntesis de hormonas tiroideas. La tiroides es el principal

depósito de yodo del organismo, alcanzándose en el interior del tirocito una concentración de yodo que, por término medio es 30 veces superior a la del plasma, pudiendo llegar a ser hasta 400 veces mayor en algunos casos.⁹

✓ Oxidación de yodo.

Una vez captado, el yodo es oxidado a una forma muy reactiva, capaz de incorporarse a los residuos de tirosina de la Tg. La enzima responsable de este proceso es la peroxidasa tiroidea o tiroperoxidasa (TPO). La TPO es una proteína transmembrana que se localiza en la cara apical de los tirocitos, dispuesta de forma que su región catalítica está en contacto con el coloide. El proceso de oxidación del yodo precisa de un sistema de generación de peróxido de hidrógeno que se localiza también en la cara apical del tirocito.⁹

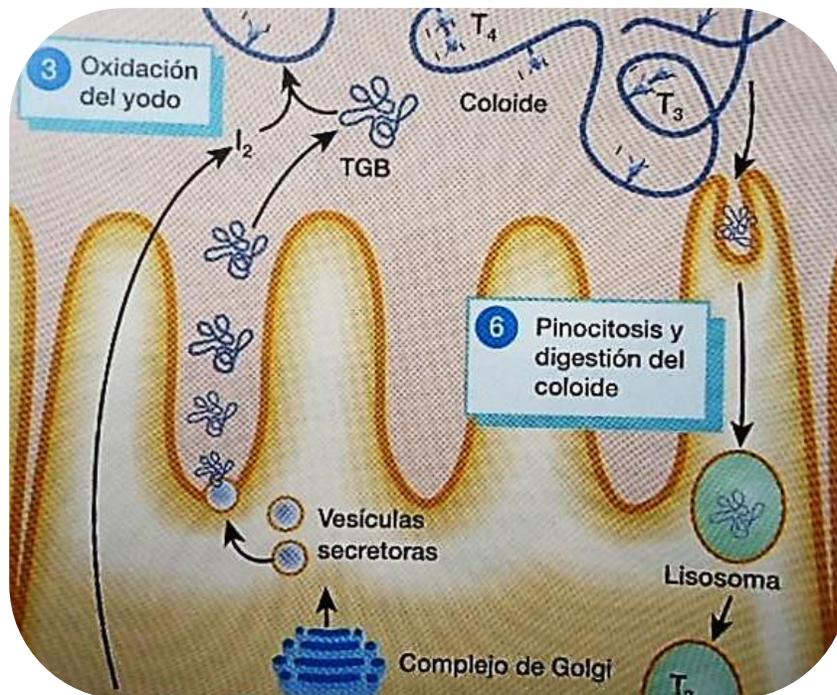


Figura N°8. Oxidación del yodo.³

✓ Yodación de la Tg

El proceso de incorporación de átomos de yodo a los residuos de tirosina de la Tg recibe el nombre de organificación. En condiciones normales, tan solo un 2% de los residuos de tirosina son yodados. Durante el proceso de yodación, los residuos de tirosina pueden incorporar 1 o 2 átomos de yodo. En el primer caso, el compuesto formado se denomina monoyodotirosina (MIT), mientras que la incorporación de 2 átomos de yodo da la formación de diyodotirosina (DIT). En condiciones normales, se forma mucho más DIT que MIT, pero no ocurre así cuando existe déficit de yodo. Tanto de MIT como DIT permanecen formando parte de la molécula de Tg.⁹

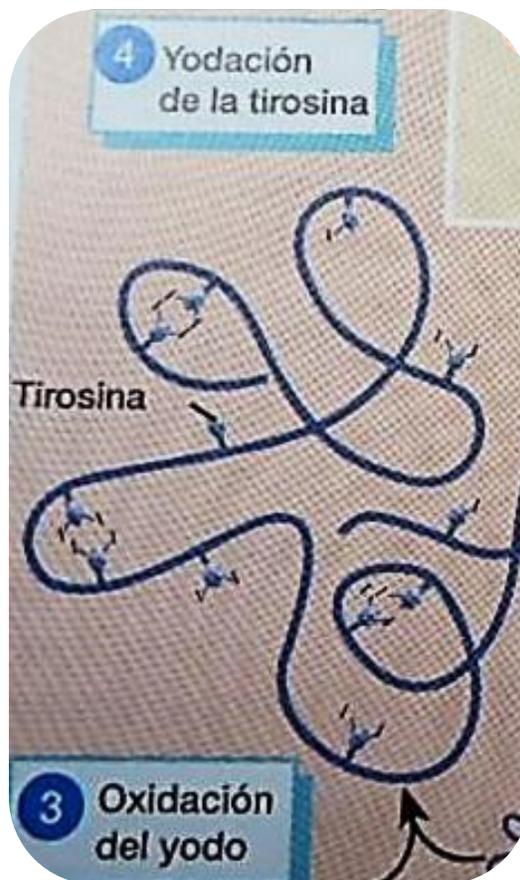


Figura N°9. Yodación de la tirosina.³

- ✓ Acoplamiento MIT y DIT para la síntesis de T_3 y T_4

El paso final en la síntesis de hormonas tiroideas es el proceso de acoplamiento de las moléculas de MIT y DIT. En el 90% de los casos, este acoplamiento se produce entre dos moléculas de DIT, dando lugar a la formación de tetrayodotironina o tiroxina (T_4). En un 9% de los casos el acoplamiento se produce entre un residuo de MIT y un residuo de DIT, formando triyodotironina (T_3). El 1 % restante se corresponde con una forma inactiva denominada rT_3 . Dado que el acoplamiento se produce sin que se rompa la molécula Tg, las hormonas tiroideas se almacenan formando parte de dicha proteína. En condiciones normales la glándula tiroides puede almacenar hormonas tiroideas para asegurar las necesidades del organismo durante un periodo de 100 días aproximadamente.⁹

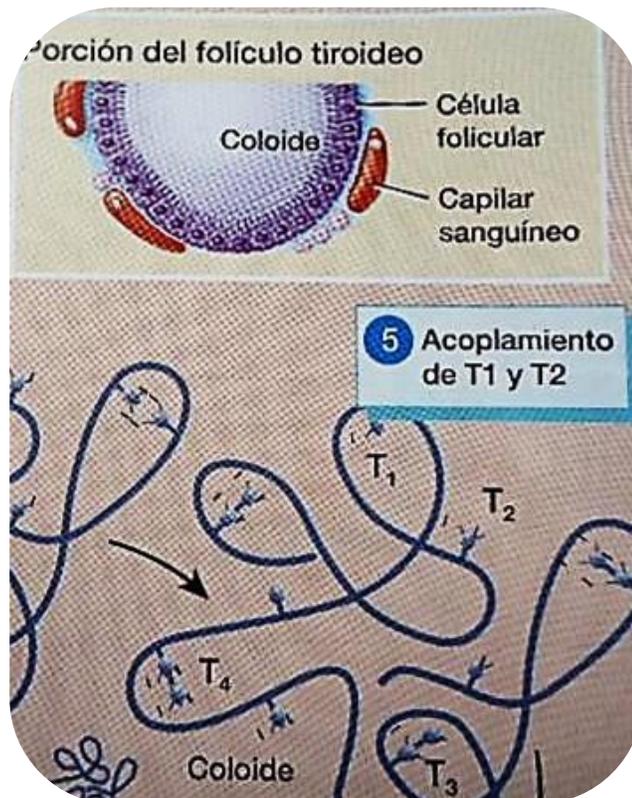


Figura N° 10. Acoplamiento MIT DIT.³

✓ Liberación de T₃ y T₄.

Cuando es necesario secretar hormonas tiroideas, los tirocitos captan pequeñas porciones del coloide tiroideo por un mecanismo de endocitosis. Las vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas que contienen proteasas que rompen las moléculas de Tg, liberando T₃, T₄, MIT y DIT. Tanto la T₃ como la T₄ pasan a la circulación, pero no ocurre lo mismo con la MIT y DIT. Estos dos compuestos son biológicamente inactivos y, además, no pueden utilizarse para la síntesis de nuevas hormonas tiroideas, por lo que serán desyodados en el interior del tirocito por la acción de la enzima yodotirosina desyodasa. El yodo liberado en este proceso si podrá ser utilizado para la síntesis de nuevas hormonas tiroideas.

Una vez secretadas, las hormonas tiroideas circulan en el plasma unidas a proteínas transportadoras como TBG (thyroxine binding globulin) y TBPA (thyroxine binding prealbumin) o transtiretina (TTR). La TBG es una proteína transportadora de mayor afinidad, pero también la de menor capacidad.⁹

Para que la síntesis de hormonas tiroideas se complete, además de TPO y tiroglobulina, es necesario que se expresen otras proteínas, entre ellas los factores de transcripción tiroidea 1 y 2 (TTF-1 ó NKX2.1 y TTF-2 ó FOXE1) y PAX 8. Se requiere también de la integridad en la estructura del receptor de TSH y la acción de las hormonas tiroideas sobre el órgano blanco. La suma de estos elementos permite una adecuada expresión hormonal.⁹

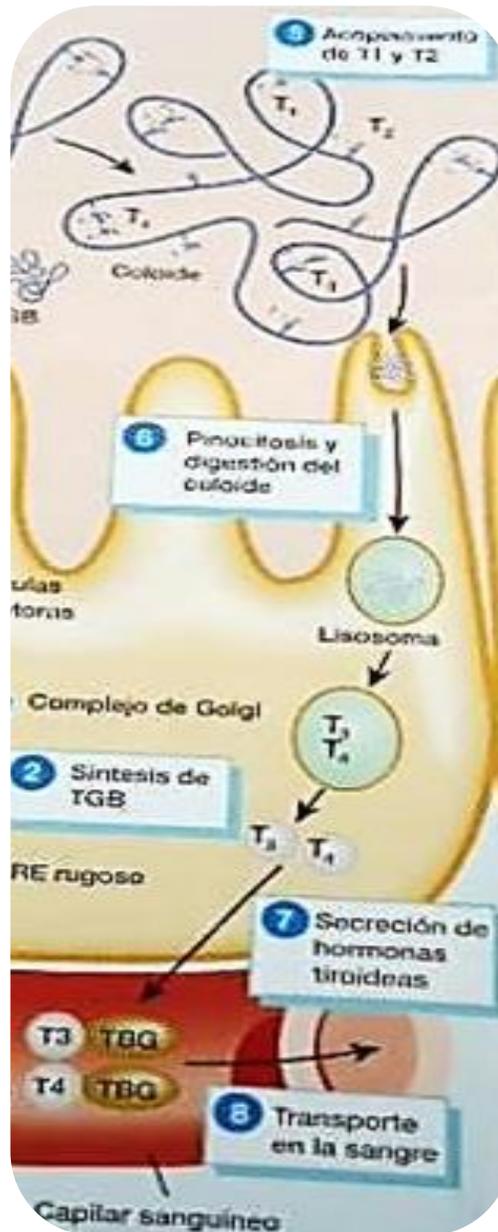


Figura N°11. Liberación de hormonas.³

2.2 Metabolismo de las hormonas tiroideas.

Aunque la tiroides libera cantidades mucho mayores de T₄ que de T₃, esta última es la que representa una mayor importancia funcional ya que es la única capaz de unirse al receptor de hormonas tiroideas. De hecho, la T₄ se considera como una prohormona, un precursor de la T₃ depende de una desyodasa distinta de la que intervenía en la desyodación de MIT y DIT. En este caso se trata de una 5-desyodasa, que elimina el átomo de yodo situado en la posición 5 del anillo externo.⁹

La 5-desyodasa tipo I (D-I o 5D-I) es capaz de eliminar átomos de yodo tanto del anillo interno como del anillo externo de la T_4 . La eliminación de yodo 5 da lugar a la formación de T_3 mientras que la eliminación de yodo de la porción 5 da lugar a una forma inactiva rT_3 . La 5D-I es la responsable de la generación, en el hígado, de la mayor parte de la T_3 circulante. Se expresa en pulmón, riñón y tiroides, y es la responsable de la síntesis de T_3 a partir de T_4 que se produce en la glándula.⁹

La 5-desyodasa tipo II (D-II o 5D-II) resulta vital para la generación de T_3 en el sistema nervioso central. Se expresa también en la adenohipófisis y en la placenta.⁹

La 5-desyodasa tipo III (D-III o 5DIII) se caracteriza porque únicamente es capaz de eliminar el átomo de yodo de la posición 5 de la T_4 dando lugar a la formación de rT_3 .

Posteriormente, tanto T_3 como rT_3 serán progresivamente transformadas en T_2 , T_1 y T_0 (tironina), todos ellos biológicamente inactivos.⁹

2.3 Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas ejercen sus acciones tras unirse a receptores específicos (TRs) que pertenecen a la familia de receptores nucleares heterodiméricos.⁹

El gen $TR\alpha$ se localiza en el cromosoma 17 y codifica el $TR\alpha$ I y una serie de proteínas originadas por un procesamiento alternativo del RNA que no pueden considerarse como auténticos receptores ya que no tienen capacidad de unirse a las hormonas tiroideas, o no pueden unirse al DNA. El gen $TR\beta$ se localiza en el cromosoma 3 y codifica los otros dos receptores ($TR\beta$ 1 y $TR\beta$ 2) originados también por un procesamiento alternativo del RNA. Todos los receptores tienen una estructura similar y actúan uniéndose a secuencias específicas del DNA tras formar homodímeros o heterodímeros con el receptor X del ácido 9-cis-retinoico (RXR). Para la activación de los receptores, en ausencia de TH, estos se encontrarán en el núcleo, unidos a

secuencias específicas del DNA formando un complejo con el RXR y con una serie de proteínas denominadas genéricamente correpresoras. Este complejo impediría la transcripción génica. La unión de las TH al TR produciría un desplazamiento de las proteínas correpresoras del complejo, junto con el reclutamiento de una serie de proteínas coactivadoras, induciendo de esta forma la transcripción génica.

También hay receptores en las mitocondrias, donde las hormonas tiroideas ejercerían efectos independientes de los llevados a cabo en el núcleo, también en la membrana plasmática.⁹

Los receptores tiroideos tienen tres propiedades:

- ✓ Sitio de acción nuclear
- ✓ Secuencia específica de reconocimiento
- ✓ Habilidad de regular la transcripción

Los receptores caen en tres familias:

- ✓ Glucocorticoides
- ✓ Estrógenos
- ✓ Grupo no esteroide (ácido retinoico y receptores nucleares para T₃ alfa y beta).

2.4 Acciones de las hormonas tiroideas.

Aunque las hormonas tiroideas ejercen múltiples acciones en el organismo, las más importantes pueden dividirse en 2 grandes grupos: acciones sobre el metabolismo y acciones sobre el crecimiento y la maduración. Las hormonas tiroideas son las principales reguladoras del metabolismo basal a través de sus acciones sobre las mitocondrias y sobre la bomba de Na⁺/K⁺. El aumento de los niveles de las hormonas tiroideas produce un incremento del número, tamaño y complejidad de las mitocondrias, además presentan crestas más

numerosas y de mayor tamaño. Este aumento de la actividad mitocondrial se debe en parte a la estimulación de TRs mitocondriales, y es reflejo de la existencia de un mayor consumo de oxígeno en la cadena de transporte de electrones y, por lo tanto, de un aumento de la síntesis de ATP. Dado que el aumento de la generación de ATP debe ir asociado a un aumento de su utilización, las hormonas tiroideas incrementan el número y la actividad de la ATPasa de Na^+/K^+ . En condiciones normales, hasta un 40 % del consumo de oxígeno en reposo es utilizado para mantener la actividad de esta ATPasa.

Aunque existe una relación directa entre el consumo de oxígeno y producción de ATP, en la membrana interna de las mitocondrias hay sistemas de transporte capaces de evitar el paso de protones a través de la ATP sintetasa. De esta forma, el consumo de oxígeno se produce a una mayor velocidad que la generación de ATP, disparándose el exceso de energía en forma de calor. Las proteínas responsables de este proceso se denominan proteínas desacopladoras (UCP). Las hormonas tiroideas aumentan los niveles de la UCP y, por este motivo, tienen un efecto termogénico.⁹

Las hormonas tiroideas ejercen también complejos e importantes efectos sobre el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Cuando existe una deficiencia de hormonas tiroideas tanto en la síntesis como en la degradación de las proteínas están disminuidas, lo que indica que las hormonas tiroideas estimulan ambos procesos. En condiciones normales predomina el efecto anabólico, pero si la concentración de hormonas tiroideas aumenta de forma importante predomina el efecto catabólico. Las hormonas tiroideas modifican también parcialmente todos los aspectos del metabolismo de los hidratos de carbono: aumentan la absorción intestinal de glucosa, estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas y favorecen la utilización de glucosa en hígado, músculo y tejido adiposo.⁵

Las hormonas tiroideas ejercen un importante efecto lipolítico, a la vez que estimulan la β -oxidación de los ácidos grasos, lo que contribuye a su efecto

termogénico. Como consecuencia de estos efectos, el exceso de hormonas tiroideas produce una depleción de los depósitos de grasa. Por el contrario, la deficiencia de hormonas tiroideas produce una disminución de la capacidad de movilizar ácidos grasos de los depósitos lipídicos, que se traduce en un aumento de la adiposidad.

Los principales efectos de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo son ejercidos sobre el sistema nervioso y esquelético. Existe un periodo crítico que comienza durante la etapa fetal y termina en torno al segundo año de vida, durante el cual las hormonas tiroideas son imprescindibles para que el sistema nervioso se desarrolle de forma adecuada. Durante este periodo crítico, las hormonas tiroideas estimulan múltiples aspectos relacionados con el desarrollo nervioso como son la proliferación y diferenciación neuronal, el crecimiento de las prolongaciones neuronales, el establecimiento de la sinapsis y la síntesis de mielina.⁹

El hipotiroidismo congénito cursa con graves alteraciones del desarrollo intelectual y psicomotor y con diversas alteraciones neurológicas como hiperreflexia, temblor e incluso crisis convulsivas.⁹



Figura N°12. Características de recién nacido con hipotiroidismo.¹⁰

En adultos las consecuencias de la carencia de hormonas tiroideas son menos graves, aunque los pacientes hipotiroideos presentan letargo, somnolencia y un cierto grado de torpeza mental. En casos extremos, puede producirse depresión e incluso cuadros psicóticos. En caso de hipertiroidismo los síntomas neurológicos consisten principalmente en hiperexcitabilidad, irritabilidad e insomnio.⁹

También son indispensables las hormonas tiroideas para que se produzca un crecimiento normal, pese a que no ejerce ningún efecto directo sobre el crecimiento del hueso o el cartílago. Las acciones de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento son debidas a su capacidad de estimular la liberación de hormona somatotrópica por la hipófisis y de potenciar el efecto de la hormona somatotrópica y otros factores sobre el crecimiento esquelético. También estimulan la maduración ósea y el cierre de los cartílagos epifisarios.⁹

Como bien es sabido, solamente en el tiroides se sintetizan las hormonas tiroideas y ello es debido a que en esta glándula se sintetizan específicamente las proteínas: NIS, Tg, TPO, thyox, pendrina y TSH-R. Todas estas proteínas han sido clonadas en diferentes especies habiéndose demostrado que sus cadenas (complementario) solo se expresan en tejido tiroideo, con excepción de NIS y el TSH-R que se expresan en otros tejidos.⁹

La regulación de la expresión génica puede tener lugar a diferentes niveles siendo el control transcripcional. Este control depende de secuencias específicas de ADN localizadas generalmente en el extremo 5' flanqueante de los genes delante del sitio de inicio de la transcripción. A estas secuencias de ADN se unen proteínas nucleares específicas denominadas factores de transcripción. La transcripción de un gen además de ser específica de tejido está regulada por estímulos externos como hormonas, factores de crecimiento etc. Y este es el caso de los anteriores genes tiroideos que se

expresan en células epiteliales y están regulados hormonalmente por la TSH y otros factores como IGF-I, IGF- β , EGF, etc.

2.4.1 Hormonas tiroideas en sangre.

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. Solo el 0.15% de T_4 y 0.3 % de la T_3 sérica circulan en forma libre. Para indicar las hormonas T_3 y T_4 que circulan de forma libre se denominan T_4 -libre (T_4L) y T_3 -libre (T_3L). Esta fracción mínima constituye las auténticas hormonas activas.

- ✓ La determinación de la T_4 total en suero:

La T_4 total en suero se determina con mayor frecuencia mediante ensayo inmunométrico que utiliza marcado isotópico (IRMA) o no isotópico, como enzima (ensayo inmunoenzimométrico (IEMA)), un fluoróforo (ensayo inmunofluorométrico (IFMA)) o un compuesto quimioluminiscente (ensayo inmunoquimioluminométrico (ICMA)). Los ensayos inmunométricos miden la T_4 total, tanto la hormona ligada como la hormona libre, aunque casi toda la T_4 está ligada a proteínas. Estos ensayos son sencillos, baratos y rápidos. La T_4 total es una medida directa de la T_4 , no está afectada por contaminación de yodo no ligado a la T_4 . No obstante, los cambios en los niveles de proteínas séricas transportadoras producen cambios correspondientes en la T_4 total, aun cuando la T_4 libre fisiológicamente activa no se modifique. Un paciente puede ser normal fisiológicamente pero tener un nivel anormal de T_4 total en el suero.⁵

✓ 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 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. 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 dividido por la T₄ –I 125 total añadida al suero y multiplicado 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.

✓ Determinación de T₃ total y libre en suero:

Dado que la T₃ está firmemente ligada a la TGB, los niveles de T₃ total séricos medidos por los mismos métodos estarán influidos por las alteraciones en el nivel de TGB sérica y por los fármacos que afectan a la fijación a la TGB. Los niveles de T₃ libre en el suero se determinan con los mismos métodos directo e indirecto.

Solo el 0.03 % de la T₄ que se mide es T₄ con actividad hormonal. La T₄ siempre se está convirtiendo en T₃ y esto ocurre tanto en la tiroides como en la sangre.

La glándula tiroides segrega T_4 y T_3 en proporciones aproximada de 4:1. La T_4 plasmática es necesaria para desyodarse en la neurona a T_3 pero en otros órganos diana como el músculo o el hepatocito necesitan disponer de T_3 circulante. La vida media en la circulación de T_4 es de alrededor de 5-7 días, mientras que de la T_3 es solamente de 1-3 días y de la rT_3 es de alrededor de 5 horas. La concentración plasmática de T_3 es de 2 a 10 veces más activa que la T_4 .⁵

4. Sistema nervioso adrenérgico y aminas bioactivas.

Los efectos del sistema nervioso adrenérgico y de las catecolaminas sobre varios aspectos de la función tiroidea, se encuentran abundantes terminaciones adrenérgicas en arteriolas y en las células foliculares. La estimulación unilateral provoca el primer efecto solo en el área inervada por el nervio estimulado. La TSH, las catecolaminas ejercen su actividad a través de la activación del sistema adenilciclase-cAMP, pero al contrario de lo que ocurre con la TSH, sus efectos estimuladores sobre la actividad de la adenilciclase y sobre la síntesis de hormonas y su secreción son inhibidos por los antagonistas adrenérgicos.

Es evidente que las catecolaminas están involucradas en la regulación de la secreción de TSH, teniendo la norepinefrina un efecto estimulador y la dopamina uno inhibidor.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo de sistema nervioso central (SNC). El déficit de estas hormonas durante la vida fetal o el momento del nacimiento, produce una conservación de las características infantiles del cerebro: hipoplasia de las neuronas corticales con escaso desarrollo de los procesos celulares, retardo en la mielinización y vascularidad reducida. Si el déficit no se corrige inmediatamente después del nacimiento, se produce un daño irreversible. En el adulto, la deficiencia de las hormonas tiroideas produce manifestaciones de menor intensidad, las cuales responden adecuadamente al tratamiento sustitutivo.

La circulación cerebral participa también en las alteraciones hemodinámicas del hipotiroidismo, con el cual el flujo sanguíneo cerebral está reducido. No obstante, el consumo cerebral de oxígeno puede ser normal.

La disminución del flujo sanguíneo cerebral puede conducir a hipoxia cerebral. Una de las características más típicas del hipotiroidismo es el enlentecimiento de las funciones intelectuales, incluida el habla.⁷

Existe pérdida de iniciativa, ingenio escaso, defectos de memoria, siendo prominentes la letargia y la somnolencia.⁹

4. Entidades patológicas de la tiroides.

Dentro de las patologías de la glándula tiroides encontramos:

Congénitas

- ✓ Hipotiroidismo congénito.
- ✓ Disgenesias.
- ✓ Dishormonogénesis.

Adquiridas

- ✓ Tiroiditis linfocítica crónica (Hashimoto).
- ✓ Enfermedad de Graves Basedow.
- ✓ Hipotiroidismo de origen central.
- ✓ Bocio.
- ✓ Nódulo tiroideo.

Infecciosas

- ✓ Tiroiditis infecciosa.

Neoplásicas

- ✓ Cáncer medular de tiroides (neoplasia endocrina múltiple tipo 2).
- ✓ Cáncer folicular.
- ✓ Cáncer papilar.

Síndromes

- ✓ Síndrome de Pendred.
- ✓ Síndrome de Down.
- ✓ Síndrome de Turner.
- ✓ Síndrome de Bamforth.

Medicamentosas

- ✓ Amiodarona, hierro, carbonato de calcio, colestiramina, hidróxido de aluminio gel, sucralfate, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, rifampicina.

Misceláneas

- ✓ Embarazo.
- ✓ Tiroidectomía o cirugía del cuello.
- ✓ Terapia con yodo radiactivo.
- ✓ Radioterapia externa.
- ✓ Exposición a bifenilos polibrominados o policlorinados, y resorcinol.
- ✓ Síndrome nefrótico.
- ✓ Enfermedad sistémica.

Periféricas

- ✓ Resistencia a hormonas tiroideas.¹

Las enfermedades tiroideas se manifiestan de dos formas: por alteración 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 (tiroxicosis).¹



Figura N° 13. Tiroides lingual.³³

5.- Hipotiroidismo congénito.

5.1 Definición.

Hipotiroidismo Congénito es la situación clínica resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, ya sea por deficiente producción de las mismas o por resistencia a su acción.¹¹

El hipotiroidismo congénito tiene una importancia extraordinaria en el niño por su potencial repercusión sobre su desarrollo intelectual, dado que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral durante las etapas prenatales y postnatal. Durante la primera mitad de la gestación las hormonas tiroideas son de procedencia exclusivamente materna a través de su transferencia placentaria. Durante la segunda mitad, a partir de la semana 20 de gestación, que es cuando el tiroides fetal empieza a sintetizar hormonas tiroideas, su procedencia es mixta, materna y fetal. Si el feto padece un hipotiroidismo las hormonas tiroideas maternas siguen protegiendo el desarrollo cerebral de la mayoría de los fetos hasta el nacimiento, momento en que desaparece la protección materna.⁹

El diagnóstico y tratamiento temprano asegura el desarrollo mental, psicomotor y crecimiento normales de los niños afectados. Por ser una entidad clínicamente poco manifiesta es difícilmente diagnosticada, pero de tratamiento sencillo y de bajo costo.¹³

Para prevenir las complicaciones del hipotiroidismo congénito se realiza la prueba de tamiz neonatal, que en un inicio fue llevada a cabo por Guthrie en la década de los años 60's.¹⁴

5.2. Clasificación.

Hipotiroidismo congénito primario permanente:

- ✓ Disgenesia tiroidea
 - Agenesia tiroidea
 - Ectopia tiroidea
- ✓ Dishormonogénesis tiroidea
 - Defecto de la síntesis de hormonas tiroideas
 - Defecto 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
- Displasia septo-óptica

Hipotiroidismo congénito terciario transitorio:

- Prematurez.¹⁵

5.3 Incidencia.

Su incidencia mundial es de 4.12 a 4.3 por 10,000 recién nacidos vivos, con un predominio importante en el sexo femenino. México ocupa el quinto lugar de esta patología respecto a otros países.¹⁶

La incidencia de hipotiroidismo primario en nuestro país oscila según las regiones entre 1/1.800 y 1/2.500 recién nacidos vivos, con una media de 1/2.300.¹⁰

Dentro de los más frecuentes se encuentran los defectos en su desarrollo embriológico, correspondiendo 85% de los casos a las disgenesias tiroideas, incluyéndose la agenesia, la hipoplasia y la ectopia. La segunda causa de hipotiroidismo congénito corresponde a las dishormonogénesis y son las alteraciones en la organificación del yodo las más frecuentes.²

Dependiendo de las características genéticas de la población, del grado de desarrollo de los programas de prevención de los desórdenes por deficiencia de yodo y de cribado neonatal de hipotiroidismo congénito la incidencia varía de 1:3.000 a 1:4.000 recién nacidos vivos. Cerca del 95% de los hipotiroidismos congénitos son primarios (falla del tiroides) y de ellos a su vez el 80-90% corresponden a disgenesia tiroideas, ya sea agenesia, hipoplasia, o más frecuentemente, ectopia de la glándula. El 10-15% restante corresponde a dishormonogénesis, producida por algún error

en el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas; tienen una incidencia de 1 en 30.000 recién nacidos y se heredan en forma autosómica recesiva. Alrededor del 5% de los hipotiroidismos congénitos son secundarios o terciarios; su incidencia es de 1:50.000 a 1:150.000 recién nacidos. Corresponden a déficit aislados de TRH o TSH, o asociado a otras deficiencias hipofisarias. Estos pacientes no son detectados en los programas de pesquisa de hipotiroidismo neonatal que usan TSH.¹⁷

5.4 Etiología.

La etiología del Hipotiroidismo Congénito puede dividirse en 4 grupos:

- ✓ Primarios Permanentes: Por alteración del desarrollo de la glándula tiroidea (75-85 %):
 - Disgenesias tiroideas:
 - Agenesia
 - Hipoplasia
 - Ectopia
 - Hemitiroides
- ✓ Por alteración de la síntesis de las hormonas tiroideas (15-20 %):
 - Defectos en la hormonogénesis:
 - Defectos en el NIS
 - Defectos en la Tiroperoxidasa (TPO) (7,8)
 - Defectos en la Tiroxidasasa2 (THOX2)
 - Defectos en las Deshalogenasas
 - Defectos en la Tiroglobulina (TG)
- ✓ Primarios Transitorios:
 - Hipertirotrofinemia
 - Drogas antitiroideas
 - Anticuerpos maternos
 - Contaminaciones con Iodo
- ✓ Centrales (Hipotálamo-Hipofisarios):

- Defectos en el desarrollo Hipotálamo-Hipofisario
- Deficiencia aislada de TSH
- ✓ Periféricos:
 - Resistencia a las Hormonas Tiroideas:
 - MCT-8
 - Hemangioendotelioma hepático.¹⁰

Las etiologías incluyen el hipotiroidismo congénito primario (disembriogénesis y dishormonogénesis), hipotiroidismo central e hipotiroidismo transitorio (inducido por yodo, drogas o anticuerpos maternos). La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito es la disembriogénesis tiroidea, que corresponde al 85% del total de casos. La ectopia es la causa más frecuente de disembriogénesis (2/3 de los casos) seguidos de aplasia e hipoplasia tiroidea.¹⁵ Las dishormonogénesis representan la segunda causa de hipotiroidismo congénito (15% de los casos), se heredan en forma autosómica recesiva, y se producen por mutaciones en las proteínas responsables del transporte, oxidación y organificación del yodo. Dentro de las causas de hipotiroidismo transitorio, se debe descartar la presencia de anticuerpos maternos (que bloquean el receptor de TSH neonatal), el déficit o exceso de yodo y el uso de drogas anti tiroideas maternas.¹⁸

5.4 Patogenia.

Hipotiroidismo congénito Hipotálamo-hipofisario (central)

- ✓ Permanente
 - Déficit de TRH: esporádico
 - Deficiencia aislada de TSH:
 - Esporádica
 - Genética: genes: TRH-R, subunidad β TSH
 - Panhipopituitarismo:

- Esporádico
- Genético: genes:
 - POUF1 (déficit de: TSH, GH, PRL)
 - PROP1 (déficit de: TSH, GH, PRL, LH, FSH)
 - LHX3 (déficit de: TSH, GH, PRL, LH, FSH)
 - LHX4 (déficit de: TSH, GH, PRL, LH, FSH, ACTH)

✓ Transitorio

- Recién nacido prematuro
- Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con E. Graves

Hipotiroidismo congénito primario (tiroideo)

✓ Permanente

- Disgenesias tiroideas: agenesia, hipoplasia, ectopia
 - Esporádicas
 - Genéticas (excepcionales): genes: TSH-R, Pax8; TTF2; NKX2.1
- Dishormonogénesis: Hereditarias (AR)
 - Insensibilidad a la TSH: genes: TSH-R, prot. G α (PHP la)
 - Defectos captación-transporte de yodo: gen NIS
 - Defectos organificación del yodo:
 - Defectos tiroperoxidasa: gen TPO
 - Defectos sistema generador H₂O₂: gen THOX2
 - Defectos síntesis de tiroglobulina (Tg): gen Tg. Expresión reducida TTF1
 - Síndrome de Pendred: gen PDS
 - Defectos de desyodación: gen DEHAL 1

✓ Transitorio

- Iatrógeno: Exceso de yodo. Drogas antitiroideas

- Déficit de yodo
- Inmunológico: Ac. antitiroideos. Ac. TBII
- Genético: gen THOX2

Hipotiroidismo congénito Periférico

- ✓ Síndrome resistencia generalizada a las hormonas tiroideas: gen TR β
- ✓ Alteración del transporte celular de hormonas tiroideas: gen MCT8. ¹¹

5.5 Tipos de hipotiroidismo congénito.

5.5.1 Hipotiroidismo congénito primario.

- ✓ Disembriogénesis tiroidea

Es la causa de hipotiroidismo congénito permanente en el 80% de los niños detectados en los programas de pesquisa neonatal. La disembriogénesis abarca tanto la agenesia total de la glándula tiroides como a restos de la glándula funcionalmente hipo activos localizados en región anatómica normal (hipoplasia) o en su lugar de descenso habitual, ectopia.¹⁹

Alteraciones moleculares relacionadas con disgenesia tiroidea

Los tres principales factores de transcripción implicados en la génesis de la glándula tiroides son:

FOXE1 (Forkhead box E1), también llamado FKHL15 y TTF-2

NKX2.1, también conocido como TITF-1 y T/EBP (proteína de unión mejorada de la tiroides)

PAX-8.³

- ✓ Dishormonogénesis

Representa del 10 al 15% de los hipotiroidismos congénitos primarios permanentes donde la causa es un defecto enzimático en algunos de los pasos necesarios para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Todos ellos son de herencia autosómica recesiva. La producción defectuosa de

hormonas tiroideas aumenta la producción de TSH hipofisiaria por lo que se produce hiperplasia del tiroides y un bocio compensador, lo que justifica que estas afecciones sean conocidas como hipotiroidismo bocioso familiar. El bocio no suele aparecer en el período neonatal.¹⁹

Estos defectos enzimáticos son: insensibilidad a la TSH, defectos en la captación y transporte de yodo, defectos en la organificación del yoduro, defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulinas, defectos en el acoplamiento de yodotirosinas y déficit de yodotirosina desyodinasas.¹⁹

Alteraciones moleculares relacionadas con dishormonogénesis tiroidea

Las alteraciones que a continuación se describen están relacionadas con la multiplicidad de las vías comprometidas en la síntesis de hormonas tiroideas, como son:

Pobre respuesta a la TSH: principalmente por alteraciones en el gen TSH, el cual interactúa con su receptor para dar inicio al metabolismo tiroideo a través de la activación de proteínas G. Se han descrito mutaciones inactivadoras bialélicas en pacientes con insensibilidad parcial a la TSH. También se ha implicado al gen GNAS1 relacionado con la transducción de señal por estimulación de adenilatociclasa.

Mutaciones en GNAS1 se han descrito en diversas entidades endocrinológicas, ya que su expresión puede variar siendo tanto bialélica como presentando regulación por mecanismos de impronta genómica.²⁰

Defectos en el transporte del yodo de la membrana basal: mutaciones en el gen SLC5A57 causan alteraciones en la función del transporte del yodo, conocido también como NIS (cotransportador de sodio / yoduro), produciéndose hipotiroidismo grave o moderado y en algunos casos, bocio eutiroideo.

Defectos en la síntesis de tiroglobulina: algunos casos de hipotiroidismo congénito se han relacionado con mutaciones en el gen TG, demostrándose un patrón de herencia autosómica dominante. Probablemente sea una de las

alteraciones moleculares que más frecuentemente modifique su presentación clínica por factores ambientales (grado de ingesta y disponibilidad geográfica de yodo).²¹

5.5.2 Hipotiroidismo central.

En éste se están descubriendo alteraciones genéticas causantes tanto de deficiencia aislada de TSH (genes TRH-R; subunidad β TSH), como de deficiencias combinadas de TSH y de otras hormonas adenohipofisarias (panhipopituitarismo) consistentes en deleciones o mutaciones de genes que regulan diversos factores de transcripción hipofisarios (genes: POU1F1, PROP1, LHX₃; LHX₄).

Alteraciones moleculares relacionadas con hipotiroidismo de causa central

Se manifiesta clínicamente como hipotiroidismo, también conocido como hipotiroidismo secundario y terciario, cuya causa se encuentra a nivel de pituitaria o a nivel de hipotálamo, respectivamente; tiene una presentación aproximada de 1:20000 recién nacidos. Varios linajes celulares participan en los procesos de diferenciación de estas glándulas, por lo que el hipotiroidismo puede asociarse a otras deficiencias hormonales.

Para que se produzcan las hormonas tiroideas se requiere por lo menos de la integridad de cuatro factores: HESX1, LHX3, PROP1 y POU1F1, exceptuando este último factor cuyas alteraciones pueden presentar tanto patrón de herencia autosómica dominante como recesiva, las mutaciones de estos genes tiene un patrón de herencia autosómica recesivo.²

5.5.3 Hipotiroidismo congénito transitorio.

Autoinmune transitorio: el paso de anticuerpos tiroideos maternos bloqueantes puede producir hipotiroidismo transitorio. Son hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune (tiroditis 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%.

Transitorio iatrogénico: el hipotiroidismo transitorio neonatal en 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.²²

5.5.4 Hipotiroidismo periférico.

En este está bien establecida la base molecular del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas que se debe a mutaciones del gen TR β .²³

Muy recientemente se ha descrito una alteración que no consiste en una resistencia de los tejidos diana a las hormonas tiroideas sino en una alteración en el transporte de dichas hormonas por mutación del gen MCT8 (transportador monocarboxilo) que se asocia a alteraciones neurológicas.¹¹

5.5.5 Deficiencia de yodo.

La deficiencia de yodo puede ser de distinta magnitud, alterando la función tiroidea en forma evidente y en gran porcentaje de la población o como en las formas más leves pasando inadvertida al examen clínico, pero manteniendo un impacto negativo sobre el SNC en formación.²⁴

Dado que el tamaño tiroideo está relacionado con la ingesta de yodo y el 90 % del mismo es excretado por la orina, tanto la evaluación del primero como la medición de la yoduria son parámetros tradicionalmente utilizados para la supervisión del aporte, metabolismo y excreción del yodo.²⁵

5.5.5.1 Trastornos por carencia de yodo.

Trastornos debidos a la deficiencia de yodo:

- ✓ Feto: abortos, aumento de la mortalidad perinatal, cretinismo endémico
- ✓ Niño y adolescente: aumento de la mortalidad infantil bocio, hipotiroidismo congénito o adquirido y retraso físico y mental.

Cretinismo endémico

- ✓ Cretinismo endémico neurológico: retraso mental más lesiones neurológicas (alteraciones de la motricidad, diaplejía espástica, sordomudez, estrabismo) sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de hipotiroidismo congénito.
- ✓ Retraso mental endémico: retraso mental sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de hipotiroidismo congénito.¹⁵

5.5.6 Exceso de yodo.

El exceso de yodo puede bloquear la función tiroidea y 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 prematuro absorben con gran rapidez el yodo transcutáneamente, incluso con piel íntegra, por lo que los compuestos de yodados (como povidona yodada) no deben ser utilizados en perinatología.¹⁵

6. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito.

6.1 Recién nacido.

La mayoría de los niños con diagnóstico de Hipotiroidismo congénito presenta en el nacimiento, las características clínicas normales y no se diferencia de los niños que son portadores de esta enfermedad. Sólo el 5% de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito tienen diferentes características que se esperan de un niño a dicha norma. Al nacer, la mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito las características altura y el peso de promedio normal o por encima de, que puede ser diagnosticada por examen de rayos X, entre los síntomas que se presentan con mayor frecuencia en los recién nacidos con hipotiroidismo congénito son:

- ✓ Ictericia prolongada o recurrente.
- ✓ Dificultad para alimentarse.
- ✓ Letargo.
- ✓ Hernia umbilical.
- ✓ Grito ronco.
- ✓ Fontanela prominente.
- ✓ Rasgos faciales de apariencia triste.
- ✓ Cabello seco y frágil, línea de implantación del cabello baja.
- ✓ Cuello corto y grueso.
- ✓ Manos anchas con dedos cortos.
- ✓ Pelo seco, áspero y escaso.
- ✓ Mixedema.
- ✓ Hipotonía.
- ✓ Respiración ruidosa.
- ✓ Macroglosia.
- ✓ Intolerancia al frío.
- ✓ Ganancia de peso.⁸

La razón por la que los síntomas de hipotiroidismo congénito pueden ser sutiles al momento de nacer, incluso en pacientes con hipotiroidismo bioquímico severo, radica en el paso de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta durante el desarrollo neurológico fetal lo protege de manifestaciones iniciales importantes. Dentro de los antecedentes, hasta en el 20% puede existir la historia de un embarazo prolongado. Al nacer, el peso y longitud de nacimiento habitualmente son normales, pueden presentar una circunferencia craneana mayor.¹⁸

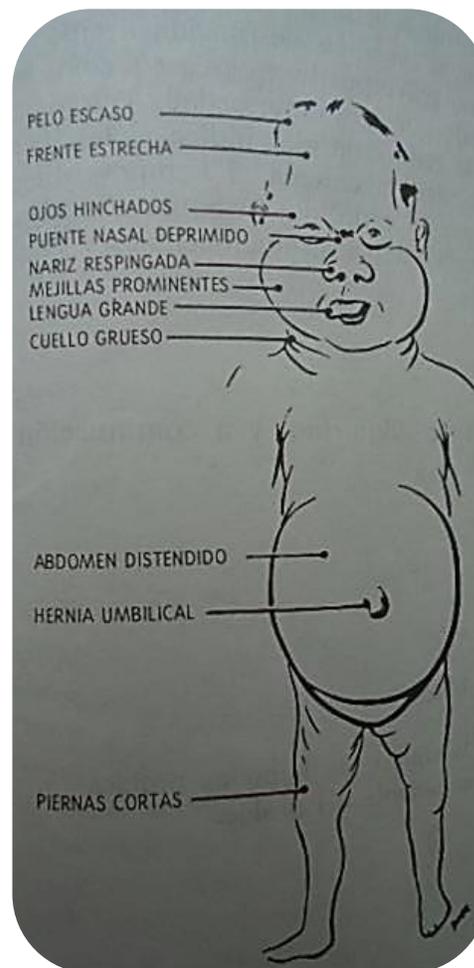


Figura N°14. Características clínicas de paciente con hipotiroidismo congénito.¹⁰

6.2 Lactante y niño mayor.

En los primeros tres meses, si el niño no es tratado adecuadamente, se puede añadir a estos síntomas:

- ✓ Dificultad para la alimentación.
- ✓ Sibilancias.
- ✓ Congestión nasal.
- ✓ Trastornos respiratorios.
- ✓ Estreñimiento.
- ✓ Somnolencia.
- ✓ Piel seca, fría y pálida.
- ✓ El retraso de crecimiento es disarmónico, con extremidades cortas, y un intenso retraso en la maduración ósea y dental.
- ✓ La afectación psíquica y neurológica se manifiestan precozmente.
- ✓ Retraso en las adquisiciones psicomotoras.
- ✓ La locución comienza tardíamente.
- ✓ Los trastornos de 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 vertebrae dorsales o primeras lumbares.
- ✓ Abdomen prominente por hipotonía de la pared, siendo frecuente la existencia de hernia umbilical.
- ✓ Es un paciente apático que se mueve muy poco. ⁸

La presencia de bocio puede manifestarse al momento del nacimiento o más tarde en la infancia si la causa es la dishormonogénesis. ¹⁸

La ausencia de evidencia clínica de hipotiroidismo congénito retrasa el diagnóstico en recién nacidos si se hace exclusivamente por medio de signos o síntomas. ⁸

Por lo general, el diagnóstico debe basarse principalmente en las pruebas de laboratorio, como el cribado neonatal realizado por análisis de recién nacidos. Por lo tanto, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, el examen realizado poco después del nacimiento es esencial para establecer el diagnóstico.⁸

7. Diagnóstico.

7.1 Pruebas diagnósticas.

7.1.1 Tamizaje.

El tamiz neonatal en México se realiza desde 1974, cuando Velázquez y col. introdujeron esta práctica preventiva después de recibir un entrenamiento con Guthrie y Susi que fueron los creadores del tamiz. En un principio, en nuestro país el tamiz fue concebido para la detección de tres enfermedades: fenilcetonuria, hipotiroidismo y toxoplasmosis congénita.

En 1988 se emitió la primera norma técnica mexicana, que hizo obligatoria la realización del tamiz para todas las instituciones que atienden recién nacidos, y en 1995 dicha norma técnica se transformó en Norma Oficial Mexicana, dicha norma sólo se contempló como obligatoria la detección del hipotiroidismo congénito. Posteriormente, en el año 2001 se emitió una nueva norma sobre la prevención de los defectos al nacimiento, en la que se recomienda la detección neonatal de errores innatos del metabolismo. Esta norma señala un listado de enfermedades (fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, fibrosis quística, enfermedad de orina de jarabe de maple, homocistinuria e hipotiroidismo congénito), pero no establece la obligatoriedad de su realización.²⁶

Existen 3 estrategias de tamizaje:

- ✓ T4 inicial, si el resultado se encuentra bajo el punto de corte, se realiza TSH.
- ✓ TSH inicial.
- ✓ TSH y T4 inicial combinados.

Cada programa de tamizaje establece sus propios puntos de corte, pero habitualmente si la T4 de tamizaje se encuentra bajo el percentil 10 y/o la TSH es mayor a 15 mU/L en sangre total, se solicita la confirmación. Frente a una prueba de tamizaje alterada, los recién nacidos deben ser contactados

en forma inmediata para ser evaluados y confirmar el resultado midiendo TSH y T4 total en una muestra de sangre venosa.

Idealmente se debe preferir medir niveles de T4 libre antes que T4 total: la determinación de T4 total obliga a determinar además TBG para descartar un déficit de esta proteína cuando la TSH es normal con T4 total baja. Si la TSH es superior a 10 uIU/ml y la T4 es inferior a 10 ug/dl se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito.

Tabla 1. Valores normales de TSH y T₄ libre.¹⁶

Valores normales de TSH y T ₄ libre. ¹⁶		
Edad	TSH (mU/L)	Libre T ₄ (ng/Dl.)
1-4 días	1.0- 39.0	2.2-5.3
2-20 semanas	1.7-9.1	0.9-2.3
5-24 meses	0.8-8.2	8.0-1.8
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

La detección de casos de hipotiroidismo congénito durante los primeros 12 días de vida del recién nacido, confirma el diagnóstico y de ser positivo se debe cumplir el tratamiento antes de los 15 días de vida del recién nacido.¹¹

Para realizar el procedimiento de la toma de muestras de tamiz neonatales es necesario que el personal de enfermería encargado de realizar la prueba de tamiz neonatal, se apegue a lo que establece el lineamiento técnico para la detección, diagnóstico, tratamiento oportuno e integral del hipotiroidismo congénito (lineamiento técnico), esto con la finalidad de unificar los criterios para realizar el procedimiento.¹⁴

A pesar que el tamiz neonatal se realiza desde hace 50 años, es frecuente que los laboratorios reciban muestras en papel filtros mal tomados, inadecuados para el procesamiento analítico de buena calidad.

Los lineamientos actuales para definir el sitio ideal de punción del talón se basan en un estudio de Blumenfeld et al., en el que se recomienda que las muestras capilares se tomen de las áreas laterales de la superficie plantar del talón, para evitar lesionar el hueso calcáneo. Las recomendaciones para realizar la punción del talón son:

- ✓ La punción debe hacerse en la porción más lateral de la superficie plantar del talón
- ✓ No debe exceder de 2.4 mm de profundidad
- ✓ No debe hacerse en la curvatura posterior del talón
- ✓ No debe hacerse en sitios previamente puncionados, pues se consideran potencialmente infectados

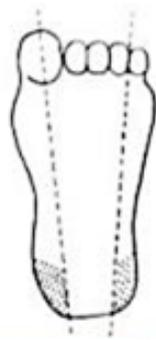


Figura N° 15. Esquema de Blumenfeld. Las líneas punteadas son imaginarias; una va desde la mitad del primer dedo hacia el talón y la otra, desde el pliegue interdigital del cuarto y quinto dedos hacia el talón. Las zonas marcadas con puntos en los bordes laterales del talón, señalan las áreas adecuadas para realizar la punción.²⁷

Los instrumentos adecuados para la punción son las lancetas automáticas especialmente diseñadas para el tamiz neonatal, que a diferencia de las

agujas cónicas, hacen pequeñas lesiones de 1.0 mm de profundidad por 2.5 de largo. Existen muchos modelos; los hay para los recién nacidos prematuros o de bajo peso. Independientemente de la lanceta que se utilice, la punción nunca debe exceder 2.00 mm de profundidad.²⁷

La complicación más frecuente, por mala técnica de punción, es el sangrado insuficiente que impida recolectar todas las gotas requeridas. Esto obliga a repetir el proceso, otro es la osteomielitis del calcáneo por punción del talón, así como también el desarrollo de nódulos calcificados en el sitio suelen aparecer varios meses o años después de realizada la herida y son más frecuentes cuando el talón se ha sometido a punciones múltiples.

En algunos programas de tamiz neonatal se recomienda calentar el pie del recién nacido para favorecer el flujo capilar y obtener mejores gotas de sangre del talón; esta práctica se puede llevar a cabo dando un masaje suave al talón. No se deben utilizar toallas calientes ni lámparas.²⁷

- ✓ Para realizar una adecuada toma de muestra.
 - Se deben tener todos los instrumentos a la mano: papel filtro con los datos demográficos en ficha de identificación, lancetas, las torundas con alcohol, guantes y algodón seco o bandita adhesiva para detener el sangrado.
 - La ventaja de este papel es que está hecho 100% de algodón, es un medio de transporte inerte, permite la recolección uniforme y conserva la sangre y la elución posterior de los analitos. Actualmente la tarjeta de Guthrie suele unirse a la ficha de identificación con los datos relevantes del binomio madre/hijo; la información de identificación y la muestra siempre están juntas.
 - Identificar el área a puncionar.
 - Inmovilizar gentilmente el pie, apoyando los dedos en el tobillo del recién nacido.

- Limpiar el área a puncionar con algodón impregnado de alcohol y dejar evaporar el exceso. No se debe de utilizar antiséptico yodado.²⁷
- Utilizar de preferencia una lanceta automática. En el caso de lancetas manuales, introducir la punta de la lanceta en el talón con un solo movimiento rápido y seguro en dirección casi perpendicular a la superficie del pie. Si se usa una lanceta automática, se coloca y se activa el mecanismo. Hay que tener cuidado de no exprimir el área vecina ya que se producirá hemolisis y se puede mezclar el líquido intersticial con las gotas de sangre. Si la sangre no fluye, se coloca el pie por debajo del nivel del corazón y se frota la pierna para producir una mayor afluencia de sangre al talón.²⁷
- Poner en contacto la superficie de la tarjeta de papel filtro con la gota de sangre y dejar que se impregne por completo el círculo. Cuidar que la piel no toque la tarjeta. La gota debe ser suficiente mente grande para saturar el círculo completo e impregnar hasta la cara posterior de la tarjeta de papel filtro. Esperar una nueva gota y poner nuevamente la tarjeta en contacto con la gota de sangre para llenar el segundo círculo. Repetir el mismo procedimiento hasta completar perfectamente todos los círculos de la tarjeta de Guthrie.
- Una vez completada la toma de gotas de sangre, levantar el pie del niño por arriba del nivel del corazón y presionar el área de la punción con un algodón limpio o colocar una bandita adhesiva.
- Dejar secar la tarjeta de papel filtro y procurar no tocar con los dedos los círculos que contienen las gotas de sangre. Habitualmente las muestras se secan en dos o tres horas, dependiendo de la temperatura y la humedad del ambiente.

- Una vez seca, se introduce en el sobre correspondiente para su envío inmediato al laboratorio de tamiz. Si se utiliza sobre plástico, colocar un desecante en la bolsa.

Una muestra bien tomada, las gotas de sangre son de suficiente tamaño para saturar el círculo completo e impregnar la cara posterior de la tarjeta de papel filtro.^{27, 28}



Figura N°16. Posición sugerida de las manos del operador, para obtener un buen flujo sanguíneo.²⁷

7.1.2 Ecografía.

La ecografía tiroidea permitirá definir el subgrupo de hipotiroidismo congénito (disembriogénesis o dishormonogénesis) frente a la presencia o ausencia de glándula tiroides. Con esto se podrá realizar la detección de tejido tiroideo ectópico.¹⁸

El estudio permite la caracterización de las anomalías fenotípicas suplementarias con la presencia de quistes en el lugar tiroideo vacío y anomalías asociadas al desarrollo del timo. Estos quistes pueden estar relacionados con la persistencia de los últimos cuerpos braquiales o residuos celulares de origen tiroideo que habrían migrado normalmente durante la

vida embrionaria a través del tracto tirogloso en sujetos con una ectopia de la glándula tiroides.

Aunque esta prueba no es útil para medir la función tiroidea, tiene gran importancia porque ofrece una fácil visualización de la localización y anatomía tiroidea.¹⁵

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 tiroides.¹⁵

7.1.3 Cintigrama tiroideo con tecnecio 99.

El cintigrama tiroideo con tecnecio 99 permitirá definir la localización exacta de una glándula ectópica. Este puede realizarse al momento del diagnóstico, incluso en etapas iniciales del tratamiento puesto que éste no normaliza en forma inmediata la TSH. Si la TSH ya ha descendido a valores inferiores de 30 mU/L, se puede realizar una ecografía tiroidea. Si no existe disponibilidad de cintigrama, éste puede diferirse hasta la edad de 3 años en que se suspende el tratamiento con levotiroxina y se reevalúa. La ausencia de captación por el cintigrama con una glándula pequeña de localización normal, puede ser explicada por mutaciones del receptor de TSH, defectos del atrapamiento del yodo (NIS) y presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TRAB) maternos.¹⁸

La tiroglobulina (TG) es un marcador específico de tejido tiroideo y permite diferenciar los casos con cintigrama no captante. Frente a TG ausente, se confirma la aplasia tiroidea.

Si ésta se encuentra elevada, plantearemos la presencia de tejido tiroideo, pero que por algún defecto en los receptores de membrana tiroidea (mutación de receptor de NIS o de TSH u ocupación de éste por TRAB maternos inactivantes), ésta no es detectada ya que el radiofármaco no ingresa al tiroides. En el caso de las dishormonogénesis (hipotiroidismo

congénito con tiroides normotópico), con concentraciones bajas de TG orienta a mutaciones de esta proteína.¹⁸

7.1.4 Test de descarga con perclorato.

El test de descarga con perclorato se utiliza para diagnosticar defectos de organificación (mutaciones en los genes TPO, DUOX2 y DUOXA2). Se realiza un cintigrama con yodo 123, luego se administra perclorato de sodio y se determina la captación tiroidea. Una descarga es superior al 50% indica un defecto de organificación virtualmente total.

Para descartar déficit o exceso de yodo, se puede determinar yodo en orina (en neonatos, entre 50 a 100 ug/24 h). La yoduria estará disminuida en áreas endémicas de déficit de yodo, y elevada en casos de ingestión excesiva de la madre o uso de antisépticos yodados en la madre o recién nacido periparto. En niños con hipotiroidismo bioquímico y glándula tiroides normotópica, se debe descartar además paso de anticuerpos maternos (los anticuerpos involucrados pueden ser los anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, o los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH, esta causa representa el 2% del total de hipotiroidismo congénito y puede producirse sólo si la madre presenta una enfermedad tiroidea autoinmune) y sobrecarga o déficit de yodo.¹⁸

7.1.5 Gammagrafía tiroidea.

La localización de tejido tiroideo funcionante o no funcionante en el área de la glándula o en otro sitio es de gran valor en el diagnóstico y tratamiento. Esta técnica se basa en que con los aparatos apropiados, los materiales isotópicamente marcados en el tejido tiroideo, pueden ser detectados y cuantificados in situ y transformados en una imagen gráfica bien definida.

Existen dos tipos de aparatos para realizar la gammagrafía, uno de ellos es con escáner rectilíneo y otro es la cámara de centellos estacionaria.⁷

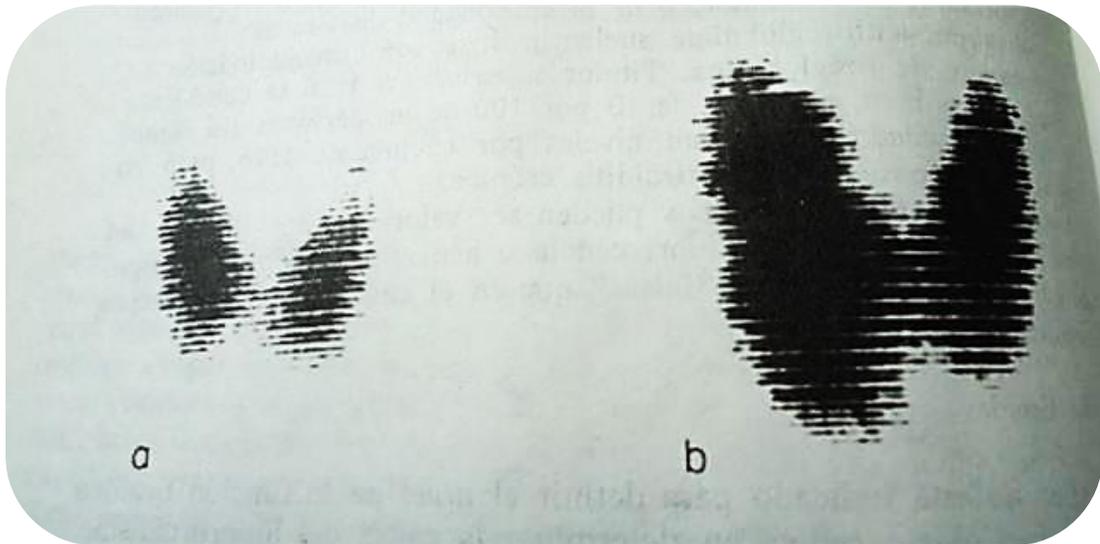


Figura N°17. Distribución uniforme de radioisótopo en ambos lóbulos tiroideos de un sujeto normal: b, distribución de la radiactividad en paciente con enfermedad de Graves activa.¹⁰

7.2 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.¹⁴

7.2.1 Búsqueda de signos y síntomas clínicos.

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), basado en la puntuación de signos y síntomas 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 de valora lo siguiente:

- ✓ Piel seca
- ✓ Fontanela posterior amplia
- ✓ Facies cretínicas



Figura N° 18. Manifestaciones clínicas de recién nacido con hipotiroidismo congénito.³²

La mayoría de los niños afectados de hipotiroidismo congénito tiene un índice clínico casi normal. Se considera patológica una puntuación igual o superior a 5.¹⁴

7.3 Reevaluación diagnóstica.

El seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito comprende el examen clínico completo, incluyendo crecimiento y desarrollo, con controles de laboratorio: TSH y T4 o T4L. Durante la terapia los valores de T4 y T4L deben ubicarse dentro de la mitad superior de los rangos de referencia y los de TSH entre 0.5-2 μ UI/ml.

El primer control clínico debe realizarse a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, continuando de manera mensual durante el primer semestre, y luego cada dos meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los tres años de vida y cada 6 meses hasta completar el crecimiento.

Los controles de laboratorio deben realizarse cada 2 meses a lo largo del primer año de vida, cada 3 meses durante el segundo y tercer año, y cada 6 meses hasta

Los controles deberán realizarse más frecuentemente si no se observara una buena adherencia al tratamiento o si resultara necesario checar los cambios de dosis (no antes de un plazo de 4-6 semanas).

El tratamiento debe asegurarse en forma continua hasta los 3 años de edad o eventualmente de por vida en caso de confirmarse un hipotiroidismo congénito permanente.²⁸

Los niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito tienen riesgo aumentado de presentar otras anomalías congénitas (10% vs. 2-3% de la población normal), siendo las más comunes las malformaciones cardiovasculares por lo que resulta necesario indicar un examen cardiovascular.³⁰

En aquellos niños en quienes el diagnóstico de hipotiroidismo congénito permanente no se hubiera confirmado con los primeros estudios en el período neonatal, el tratamiento puede suspenderse a los 3 años de edad durante 15-20 días y solicitar: TSH, T4 o T4L, T3, TG, ecografía y centellograma para establecer el diagnóstico definitivo. En pacientes que presentaron niveles de TSH > 10 μ UI/ml, y fueron aumentando sus

requerimientos de reemplazo con hormona tiroidea, la suspensión del mismo podría ser opcional.²⁸

Evaluación psicológica: Aplicar prueba de Bayley a los 4 - 12 -18 meses de edad, luego una vez al año, hasta los 42 meses de edad.

En niños mayores a 42 meses, utilizar la prueba de inteligencia Stanford-Binet. Se aplica una vez al año o cada 2 años hasta la adolescencia.

Evaluación Bioquímica: Medición de valores séricos de TSH, T4, T4L en suero, a los 15 días de haber iniciado el tratamiento a fin de ajustar la dosis de levotiroxina. Posteriormente los controles hormonales se distanciarán cada 3 meses durante el 1er. Y 2º año de vida. Al tercer año de vida cada 6 meses y posteriormente una vez al año.³⁰

Realizar radiografía de edad ósea en rodilla al iniciar el tratamiento, luego a los 3 -6 y 12 meses de vida. Después del año de edad realizar radiografía de carpo.¹⁹



Figura N° 19. Rayos X frontal de ambas manos de un paciente pediátrico con hipotiroidismo congénito, en el que se aprecia retardo de la edad ósea (edad cronológica: 16 años; edad ósea: 11 años, aproximadamente).³⁴

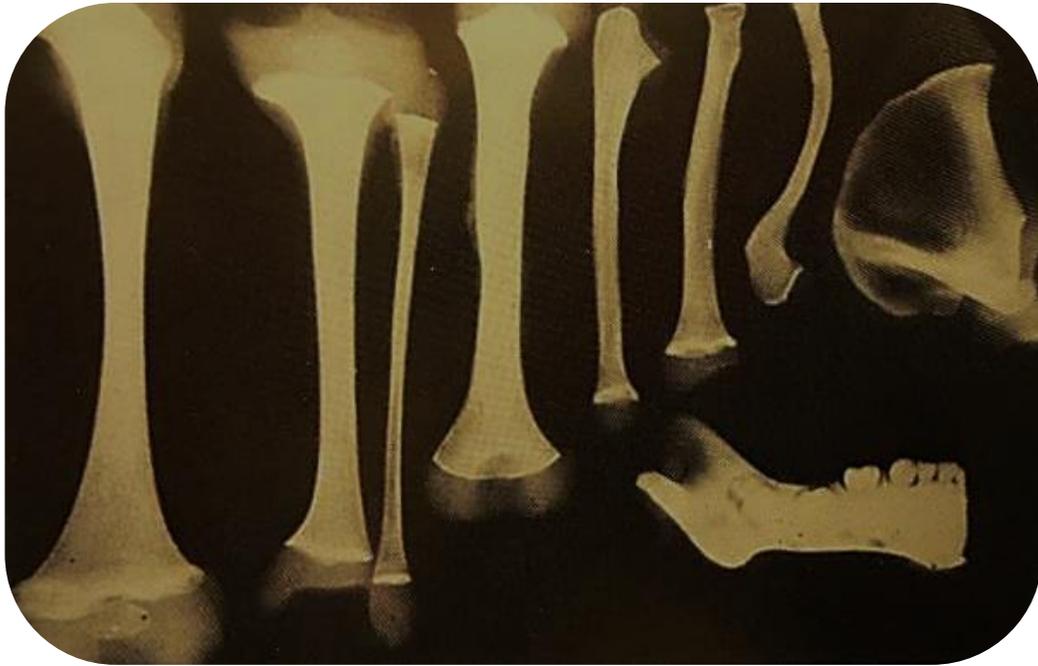


Figura N° 20. Radiografía de hipotiroidismo. el paciente a la edad de 6 años tiene el desarrollo de las epífisis de un niño de menos de 6 meses de edad.³⁴

8. Tratamiento.

El tratamiento con hormonas tiroideas debe iniciarse una vez obtenida la muestra de confirmación, sin esperar su resultado ni el de los exámenes complementarios. Del inicio oportuno del tratamiento, la dosis y la monitorización de la terapia dependerá la evolución del desarrollo neurológico de los niños afectados por hipotiroidismo congénito, y no es aceptable la iniciación del tratamiento más tarde de las 2 semanas de vida.

El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de T4 en 2 semanas y los de TSH en un mes. La administración de levotiroxina es el tratamiento de elección.³⁰

Debido a que en el paciente con hipotiroidismo congénito los niveles de TSH pueden permanecer elevados hasta por un año debido a inmadurez del sistema de retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisaria y/o reposicionamiento del tirostato, la recomendación es mantener los niveles séricos de T4 y T4L en la mitad superior de los valores normales, con concentraciones de TSH debajo de 20 mUI/mL en los primeros 3 meses y debajo de 10 mUI/mL en el resto de la lactancia.²⁹

Actualmente existen preparados comerciales en comprimidos desde 25 µg hasta 300 µg. No existen preparaciones en solución pediátrica comercializadas debido a la dificultad en la solubilidad del medicamento así como menor estabilidad con respecto a las formas sólidas. La administración de una misma dosis diaria de LT4 es el estándar de oro en el tratamiento para el hipotiroidismo.²⁹

El comprimido debe ser triturado y disuelto en leche materna, fórmula o agua. Respecto a la dosis a utilizar, se debe iniciar el tratamiento con 10 a 15 µg/kg/día de levotiroxina apenas se haya tomado la muestra confirmatoria.

Aunque probablemente lo más adecuado sea iniciar el tratamiento con dosis más elevadas (50 µg/día) para normalizar rápidamente los niveles de T4.¹⁸

Tabla 2. Dosis de levotiroxina recomendadas para tratamiento de hipotiroidismo congénito a las diferentes edades pediátricas.²⁹

Edad	Dosis diaria (µg)	Dosis/kg (µg)
Recién nacido	50	10-15
Menor de 6 meses	25-50	8-10
6 a 12 meses	50-75	6-8
1 a 5 años	75-100	5-6
6 a 12 años	100-150	4-5
Mayor de 12 años	150-200	2-3

9. Pronóstico.

El pronóstico de estos pacientes depende principalmente del momento en que se realiza el diagnóstico y del inicio del tratamiento; es conveniente que se establezca dentro de los primeros tres meses de edad, evitando secuelas neurológicas, retraso mental, falta de coordinación, disminución de la capacidad de atención, retraso en el lenguaje y en el crecimiento. Por lo cual, es importante la realización oportuna de tamiz metabólico neonatal en todos los recién nacidos con el propósito de anticipar el tratamiento y así evitar complicaciones posteriores.¹⁶

10. Manifestaciones bucales.

Las dificultades respiratorias, debidas en parte al mayor tamaño de la lengua, provocan episodios de apnea, respiración ruidosa y obstrucción nasal. Los labios lucen abultados y la boca permanece entreabierta (por macroglosia y maloclusión), ya que la mandíbula está menos desarrollada que el maxilar), pudiendo mostrar en ocasiones alteraciones en el crecimiento y el desarrollo de los cóndilos.

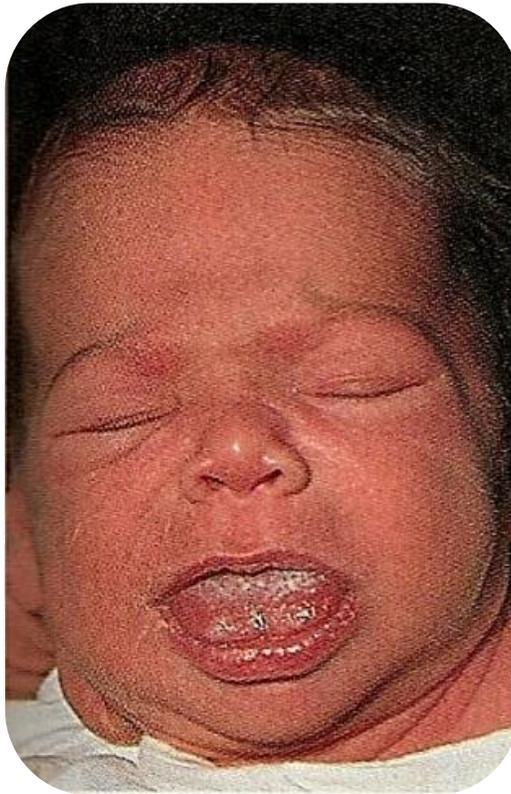


Figura N° 21. Facies tosca y lengua grande prominente de hipotiroidismo congénito.³³

Debido a cambios en la base del cráneo, los maxilares presentarán gran anchura, lo cual puede llevar a respiración bucal. Puede haber retardo en el proceso de exfoliación y erupción de ambas denticiones. También se pueden encontrar alteraciones de estructuras dentales principalmente radiculares,

como permanencia de ápices abiertos, apariencia de raíces cortas y cámaras pulpaes amplias por formación lenta de dentina.³¹



Figura N° 22. Ápices abiertos y cámara pulpar amplia.³³



Figura N° 23. Raíces cortas.³³

Conclusiones.

El hipotiroidismo congénito es una de las principales causas de retardo mental irreversible, por lo que se han realizado programas de tamizaje neonatal para establecer un diagnóstico y tratamiento precoz.

La incidencia de hipotiroidismo primario en nuestro país oscila según las regiones entre 1/1.800 y 1/2.500 recién nacidos vivos, esto hace que sea una patología de gran relevancia y estudio.

Al realizar una revisión del tamizaje de hipotiroidismo congénito y el diagnóstico clínico precoz de esta patología. Nos parece importante recalcar que el tamizaje neonatal presenta hasta un 10% de falsos negativos

Es necesario que los médicos de primer contacto consideren este problema para que de forma oportuna estos pacientes sean canalizados para inicio de la sustitución hormonal. Sin embargo, es igual de importante y necesario realizar el tamizaje metabólico a cada recién nacido en México, pues mientras más temprano se diagnostique e inicie el tratamiento, menor será el daño del recién nacido.

La importancia dental abarca desde el retraso en la erupción dental hasta la falta de crecimiento de la mandíbula como de la maxila causando así maloclusiones, además de respiración bucal por la macroglosia lo cual nos lleva a ciertas afecciones en cavidad oral, como paladar profundo y caries dental, de ahí la importancia de atender a este tipo de pacientes para tener un adecuado manejo de ellos.

Referencias bibliográficas.

1. Eynard A, Valentich M, Rovasio R, ***Histología y embriología del ser humano, bases celulares y moleculares***, 4° edición, buenos aires, ed médica panamericana, 2008, Pp 332-344.
2. Pinzón E, Morán V, Coyote N, ***Bases moleculares del hipotiroidismo congénito***, Bol. Med. Hosp. Infant. Mex., V63 N5, México, sep./oct. 2006. Pp 351-359
3. Tortora G, Derrickson B. ***Principios de Anatomía y Fisiología*** 11ª Ed Panamericana, 2006. P 696, 697, 698
4. Navarro D, ***Epidemiología de las enfermedades del tiroides en Cuba***, Rev Cubana Endocrinol v.15 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2004, Pp
5. Rey S, ***Patologías de la glándula tiroides texto y atlas***, ed bubok publishing s.l., España, 2002, Pp 10-20
6. Storani M., Vázquez A., Alcaraz G., Gutiérrez S., Gauna A., Croome M., Niepomniszcze H., Abalovich M., Deutsch S., ***Carcinoma en quiste tirogloso***, Rev. argent. endocrinol. metab. vol.47 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./set. 2010
7. Williams R. Vallejo C. ***Tratado de endocrinología***, 6° edición, ed interamericana, 1985. Pp 225-238
8. Pereira F. Pereira A. ***La adherencia al tratamiento del hipotiroidismo congénito segundo informe de los cuidadores***, Psychol. Reflex. Crit. vol.23 no.1 Porto Alegre enero / abril 2010
9. Arce V, Catalina P, Mallo F, ***Endocrinología***, Santiago de Compostela: universidad, servicio de publicación e intercambio científico: virgo, 2006, Pp 417.
10. Malacara J. Viveros M. Valverde C, ***Fundamentos de la endocrinología clínica***, Barcelona-México, Salvat, 744 páginas.

11. Borrajo G, Fideleff G, Herzovich V, Testa G, **Endocrinología pediátrica, Mesa 3 Hipotiroidismo Congénito: Pesquisa, Confirmación y Seguimiento** RAEM, 2009 Vol 46, No. 4, Pp 50-54
12. Mayayo, E., Santisteban, P., Labarta, J. I., & Ferrández, A. (2002). **Hipotiroidismo congénito. Cuadro clínico.** *Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: Pombo (eds), 31, Pp 54-59*
13. Bernal M, Caldas M, Bonilla R, Biol.3, Chamorro G, Matallana A, **Tamización para hipotiroidismo congénito en Cali y constitución de un centro piloto de referencia para la identificación temprana de la enfermedad,** Colombia Médica, Vol. 34 N° 1, 2003. Pp 40-46
14. Morales A, **Evaluación del desempeño del personal de enfermería en los procedimientos de detección de hipotiroidismo congénito,** universidad veracruzana, instituto de salud pública, septiembre 2011. Pp 25-32
15. Rodríguez R, **Hipotiroidismo congénito,** Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli Edo. De México, 2006.
16. Martínez S, Morales P, Hernández M, **Hipotiroidismo congénito. Diagnóstico oportuno,** Servicio de Neonatología, Hospital Médica Sur, Rev Invest Med Sur Mex, Julio-Septiembre 2012; 19 (3): 184-186.
17. Frutos C, **Los más grandes avances de la medicina preventiva del Siglo XX contenidos en un grano de sal y en tres gotitas de sangre,** *Pediatr.(Asunción), 2009, vol. 36, no 2, Pp. 107.*
18. Grob F., Martínez A., **Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar,** División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491
19. Becerra C., **Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño,** Rev Chil Pediatr 2008; 79 Supl (1): 96-102
20. Parque SM, Chatterje VK. **Genética del hipotiroidismo congénito.** J Med Genet. 2005, 42: 379-89.

21. Duprez L, Parma J, Van S, Rodien P, Sabine C, Abramowicz M. **Patología del receptor de TSH.** J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; 12 Supl 1: 295-302.
22. Rego A, Regal M, García R, **Hipotiroidismo subclínico: concepto, etiología, repercusiones y tratamiento.** Endocrinología 1996; 43: 152-155.
23. Refetoff S, Weiss R, Usala S. **The syndromes of resistance to thyroid hormone.** Endocr Rev 1993; 14: 348-99.
24. Méndez V; Chiesa A; Prieto L; Bergada R, Chumen L, Gruñeiro L, **Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito: supervisión del déficit de yodo en la provincia de Misiones.,** Revista argentina de endocrinología y metabolismo, 44(1), 17-24.
25. Delange F, Benker G, Caron PH, y col. **Volumen de la tiroides y el yodo urinario en la escuela europea hild ren. Normalización de los valores para la evaluación de la deficiencia de yodo.** Eur J Endocrinol 136: 180-187, 1997
26. Vela A, Belmont M, Ibarra G, Fernández L., **Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México,** Boletín médico del Hospital Infantil de México, 2009, vol. 66, no 5, p. 431-439.
27. Vela A, Ibarra G, Fernández L, Belmont M, **Fundamentos teórico prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal,** acta pediátrica de México, volumen 33, núm. 6, noviembre-diciembre, 2012. Pp 273-278.
28. García M, Armenta A, Dautt J, **Prevalencia de hipotiroidismo congénito en Sinaloa, dentro del programa de tamiz neonatal,** Sociedad Médica del Hospital General de Culiacán "Dr. Bernardo J. Gastélum" Arch Salud Sin Vol.6 No.1, Pp.15-19, 2012
29. Rojas A. y cols. **Manejo del hipotiroidismo congénito con dosis diarias no equitativas de levotiroxina.** Revista de Endocrinología y Nutrición 2009;17(2):66-70

30. La Franchi S, ***Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism***, J Clin Endocrinol Metab 2011, 96 (10): 2959-67.
31. Bordoni, Escobar R, Castillo M, ***Odontología pediátrica, la salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual***, Ed. Médica Panamericana, 2010, 759-760.
32. Villanueva V, ***Hipotiroidismo***, Revista de Posgrado de la Cátedra Vía Medicina N° 105 - Junio/2001, Página: 3-12
33. Scully C, Welbury R, Flaitz C, Paes de Almeida O, ***A Color Atlas of Orofacial Health and Disease in Children and Adolescents: Diagnosis and Management***, 2a. ed., Taylor & Francis, 2001, Pp 35
34. Ralph C. Marcove, Myron Arlen, M.D., Henry L. Jaffe, ***Atlas of Bone Pathology: With Clinical and Radiographic Correlations : Based on Henry L. Jaffe's Course***, ed. ilustrada, Lippincott Williams & Wilkins, 1992. Pp 353.