



Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

Artículo de Revisión

Hipotiroidismo congénito: factores de transcripción y calidad de vida

Congenital hypothyroidism: transcription factors and quality of life

Kimberly Rodríguez-Salgado¹, Julissa Rodríguez-Pérez¹, Jhunió Reyes-Chávez¹, Lizeth Romero-Leiva¹, Gilda Romero-Rocha¹, Mary Ríos-Ramos¹, Víctor Ponce-Mendoza¹, Brayan Pinedo-Rodríguez¹, Francis Pino-Zavaleta¹, Leticia Amésquita-Cárdenas²

¹Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. ² Dr. En ciencias Biomédica: Docente del área de Biología y Genética del Departamento de Morfología Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Citar como: Rodríguez-Salgado K, Rodríguez-Pérez J, Reyes-Chávez J. Hipotiroidismo congénito: factores de transcripción y calidad de vida. Rev méd Trujillo 2018;13(1):52-60

Correspondencia: Kimberly
Berenice Rodríguez Salgado

Dirección: Jr. Sebastián Lorente
#514. 3º piso. Urb. Las Quintanas

Correo Electrónico:
berely_911@hotmail.com
Teléfono: 989276009

Recibido el 11/12/17

Aceptado el 18/02/18

RESUMEN

El Hipotiroidismo Congénito, causa más frecuente de retraso mental prevenible, consiste en la deficiencia de hormonas tiroideas durante el período fetal, ocasionado por disgenesia en un 85% del total de casos. La prevalencia mundial es de 1:3000 recién nacidos vivos, y su incidencia es de 1 por cada 3000 a 4000 habitantes con un predominio en mujeres. El objetivo de esta investigación es explicar cómo los factores de transcripción mutados que alteran el desarrollo de la glándula tiroidea afectan la calidad de vida en personas con HC.

Para ello, se realizó búsqueda bibliográfica sobre el HC en diferentes buscadores, encontrando que la expresión simultánea de los factores de transcripción TTF-1, TTF-2 y PAX8 en tejido tiroideo es esencial para su desarrollo y funcionalidad. Por consiguiente, una incorrecta expresión de estos factores, debido a mutaciones, originaría disgenesia tiroidea, la cual es responsable de Hipotiroidismo Congénito ocasionando déficit de hormonas tiroideas que conlleva a la anomalía fenotípica prevenible que es el retraso mental. Esta anomalía causa muchos efectos en la calidad de vida evitando el correcto desarrollo integral del neonato y lactante, por ello, es importante el tamizaje neonatal para un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

De todo lo expuesto, se afirma que los factores de transcripción mutados producen disgenesia tiroidea, la cual va a desencadenar HC trayendo como principal consecuencia el retraso mental que afecta la calidad de vida familiar.

Palabras claves: Factores de transcripción tiroideos, disgenesia tiroidea, Hipotiroidismo Congénito, calidad de vida.

SUMMARY

Congenital Hypothyroidism, a more frequent cause of mental retardation, consists of deficiency of thyroid hormones during the fetal period, caused by dysgenesis in 85% of the total cases. The prevalence in the world is 1:3000 live births, and its incidence is 1 per 3000 to 4000 inhabitants with a predominance in women. The aim of this research is to explain how mutated transcription factors that alter the development of the thyroid gland affect the quality of life in people with Congenital Hypothyroidism.

To do this, the literature search on Congenital Hypothyroidism was carried out in different search engines, finding that the simultaneous expression of the TTF-1, TTF-2 and PAX8 transcription factors in thyroid tissue is essential for its development and functionality. By itself, an incorrect expression of these factors, due to mutations, originating thyroid dysgenesis, which is responsible for Congenital Hypothyroidism causing a deficit of thyroid hormones that carries a preventable phenotype anomaly that is the mental retardation. This anomaly causes many effects on the quality of life avoiding the correct development of the neonate, so it's important the neonatal screening in order to treat and prevent the effects from intensifying.

From all of the above, it is stated that the transcription factors are produced thyroid dysgenesis, which will trigger Congenital Hypothyroidism bringing as a main consequence the mental retardation that affects the quality of life decrease.

Key words: Thyroid transcription factors, thyroid dysgenesis, Congenital Hypothyroidism, quality of life

INTRODUCCIÓN

El término Hipotiroidismo Congénito (HC) fue introducido aproximadamente hace 70 años por Radwin y Cols, quienes describieron en 1949 niños con severas características de discapacidad intelectual y retardo en el crecimiento. Actualmente, esta definición no es aplicable debido a que el diagnóstico de HC es realizado antes de la aparición de los síntomas clínicos sobre la medición bioquímica de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y los niveles de hormona tiroidea¹.

El HC es la endocrinopatía más común en recién nacidos y la causa más frecuente de la discapacidad cognitiva prevenible². Consiste en la deficiencia de hormonas tiroideas durante el periodo fetal, ocasionado por disgenesia en un 85% y por dishormogénesis en un 15% del total de casos. Siendo la ectopia la causa más frecuente de disgenesia, seguida de agenesia e hipoplasia¹.

La prevalencia de HC en el mundo es de un afectado por cada 3000 recién nacidos vivos, y su incidencia es de 1:3000-4000 habitantes con un predominio mundial en mujeres en relación de 2 a 1, aumentando en embarazos múltiples y madres mayores de 39 años¹. La incidencia de HC varía de acuerdo con la región geográfica y la población racial; mayor en hispanos, asiáticos e indígenas americanos en comparación con la población europea o afroamericana³. De acuerdo a la OMS, la incidencia en Norteamérica es de 1:3600, mientras que en Europa es de entre 1:6000 a 1:17000 nacidos vivos³.

Se han identificado varios genes que codifican los factores de transcripción en la formación de la glándula tiroidea como TTF-1, TTF-2 y PAX8. Ciertas mutaciones en estos genes expresan un mal desarrollo de la glándula en el periodo

embrionario lo que ocasiona una baja producción de hormonas tiroideas afectando al Sistema Nervioso Central; pero la mayoría de recién nacidos aparentan ser normales debido a la protección temporal que ofrece el pasaje transplacentario parcial de las hormonas tiroideas maternas².

A pesar de que esta enfermedad es común, en el Perú existen pocos estudios al respecto⁴. De ahí que el motivo de esta investigación fue realizar búsqueda bibliográfica acerca de los factores que conducen al HC, por lo que el objetivo del trabajo fue explicar cómo los factores de transcripción mutados que alteran el desarrollo de la glándula tiroidea afectan la calidad de vida en personas con HC, y a su vez informar a la comunidad sobre el papel que cumple el tamizaje neonatal como prevención en esta endocrinopatía.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

1. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN EN LA EMBRIOGÉNESIS TIROIDEA

1.1. Factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1)

El TTF-1 es la proteína codificada del gen TTF-1, también conocido como NKX2.1, el cual se localiza en el cromosoma 14q13.3 y su estructura consta de 2 intrones y de 3 exones^{5,6}.

El TTF-1 pesa 38kDa y contiene una única cadena polipeptídica de 372 aminoácidos presentando los dominios de activación (DA) N-terminal y C-terminal, el homeodominio (HD) que es altamente conservado y el dominio inhibidor (ID), este factor de transcripción es importante porque mantiene la supervivencia de las células foliculo tiroideas además de mantener la estructura de dichos folículos⁷.

1.2. Factor de transcripción tiroideo-2 (TTF-2)

El TTF-2 es la proteína codificada del gen TTF-2, también conocido como FOXE1, el cual se localiza en el cromosoma 9q22.33, su estructura contiene un solo exón con una secuencia codificante de 1121pb⁶.

El TTF-2 pesa 38kDa y contiene una cadena de 373 aminoácidos presentando un dominio de unión a ADN de la familia forkhead, dos señales putativas de localización nuclear (NLS) que flanquean a dicho dominio y un fragmento de polialanina con 11 a 19 residuos de alanina⁸.

La expresión de TTF-2 está estrechamente controlada por PAX8⁹, además es necesaria para la supervivencia de las células foliculo tiroideas y es el único factor que juega un papel importante para la migración de estos durante el desarrollo tiroideo⁶.

1.3. Caja emparejada 8 (PAX8)

El factor de transcripción caja emparejada 8 es la proteína codificada del gen PAX8 el cual se localiza en el cromosoma 2q12-q14 y su estructura contiene 12 exones de los cuales, su codón de inicio está en el exón 2, los exones 3,4 y el extremo 5' del exón 5 codifican un dominio de unión al ADN mientras que los exones 10 y 11 codifican a un dominio de activación transcripcional¹⁰.

El PAX8 pesa 48kDa y contiene una cadena de 450 aminoácidos que consta de una región N-terminal que contiene un dominio emparejado de caja (Prd), un octapéptido conservado y un homeodominio parcialmente inactivo. Su dominio emparejado Prd es de 128 aminoácidos formado por dos subdominios distintos conocido como PAI y RED que contienen un motivo hélice-giro-hélice unidos entre sí. Asimismo el PAX8 es esencial para la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células foliculo tiroideas⁶.

1.4. Embriogénesis de la glándula tiroides

La glándula tiroides es el primer órgano endocrino en desarrollarse, aproximadamente 4 semanas después de la fecundación. Su origen se divide en 2 fases: embriológica, y de diferenciación terminal y síntesis de hormonas⁵.

En la primera fase la glándula tiroides tiene dos orígenes diferentes: el primordio medio de origen endodérmico que deriva del intestino primario anterior, que es el precursor de la tiroxina (T4) producto de células foliculo tiroideas, y los primordios laterales (cuerpos ultimo branquiales), de origen neuroectodémico, derivados de las cuartas bolsas faríngeas, que da origen a las células C⁵. Hacia el día embrionario 22 se da expresión simultánea de PAX8, y NKX2-1 que produce un engrosamiento endodérmico en el suelo de la faringe y en la punta del agujero ciego que formará el primordio medio, el cual inicia su separación de la placa del endodermo hacia el día 26. En el día 32 por medio de la expresión del gen FOXE1, inicia su migración por el cuello y hacia la séptima semana del desarrollo embrionario, se degenera y desaparece el conducto tirogloso que le sirve de unión entre epitelio de la faringe, donde los evagina el endodermo del intestino anterior, y su posición pretraqueal definitiva. La migración de tiroides puede ser bloqueado en cualquier lugar durante su desplazamiento hacia su localización final⁶.

Los primordios laterales simétrico migran caudalmente y se fusionan con el primordio medio hacia el día embrionario 44 después de la concepción alcanzando la posición pretraqueal definitiva del primordio medio hacia el día 48⁵.

La segunda etapa de organogénesis consiste en la diferenciación terminal de la glándula, que

empieza en la semana 7 de gestación y se completa 4 semanas después al alcanzar su posición pretraqueal definitiva. La diferenciación terminal combina cambios estructurales y funcionales. Los cambios estructurales comprenden la polarización y la adhesión de las células folículotiroideas individuales para formar los folículos, los cuales representan la unidad funcional de dicha glándula, mientras que en los cambios funcionales las células folículotiroideas polarizadas adquieren la capacidad de síntesis de hormonas dentro del lumen folicular. La diferenciación estructural de dicha glándula es descrita en tres fases: precoloidal, coloidal y de crecimiento folicular. La fase precoloidal, se encuentra en embriones de 7 a 9 semanas cuando la tiroides contiene hebras de células folículo tiroideo no polarizadas compactas; la fase coloidal, se caracteriza por la aparición de pequeños folículos formados por tirocitos polarizados entre las semanas 10 y 11, mientras que el crecimiento folicular progresivo se da a partir de la semana 12 ⁶.

2. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN E HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

2.1. Factores de transcripción mutados

Hasta la actualidad, se han reportado 116 mutaciones en el gen TTF-1 ocasionados, por casos esporádicos o familiares que se heredan de una manera autosómica dominante produciendo una proteína TTF-1 anómala ⁵.

Por otro lado, se han descrito 6 mutaciones en el gen TTF-2 que se caracterizan por ser mutaciones con pérdida o ganancia de función. Por la tanto, la subexpresión y la sobreexpresión de TTF-2 pueden conducir a disgenesia tiroidea al producir una la proteína mutante con alteración en la unión a ADN y pérdida de la función transcripcional ⁵.

De la misma manera, se ha reportado alrededor de 22 mutaciones en el gen PAX8, las cuales presentan un patrón de herencia autosómica dominante. La prevalencia de estas mutaciones difiere significativamente entre los pacientes con HC de diferente origen étnico. Las mutaciones en el gen PAX8 se encuentran generalmente ubicados en el dominio de la caja emparejado con sólo unos pocos mutantes localizados fuera de esta ⁽¹¹⁾, entre las cuales se han incluido sustituciones de nucleótidos, deleciones y duplicaciones. Estas mutaciones dan lugar a una alteración en la unión al ADN y pérdida de la actividad transcripcional, dando lugar a la proteína PAX8 mutada ¹².

2.2. Disgenesia tiroidea causante de Hipotiroidismo Congénito

Las mutaciones en estos genes originan factores de transcripción tiroideos anómalos que impiden el correcto desarrollo, diferenciación y migración de la glándula tiroides entre las semanas 4 y 5 del desarrollo embrionario, específicamente evitando la expresión simultánea de los factores de transcripción PAX8 y TTF-1 en el día 22 y del TTF-2 en el día 33 después de la fecundación. Esta interrupción en la embriogénesis de dicha glándula es conocida como disgenesia tiroidea, que se presenta en tres formas: hipoplasia, agenesia y ectopia ⁶.

La hipoplasia es la forma menos frecuente que existe de disgenesia tiroidea. Se presenta aproximadamente en un 5% del total de casos y se caracteriza por desarrollar una tiroides localizada en su lugar anatómico normal pero severamente reducido en tamaño. Las mutaciones heterocigotos, ya sean en la TTF-1 o PAX8 se han asociado con esta condición. Cabe destacar que, en estos casos, la glándula tiroides es incapaz de responder a los niveles de TSH; por lo tanto, el defecto podría converger en la

imposibilidad de recibir la señal de TSH o para transmitir las señales de TSHR originados a los genes que controlan la proliferación de las células tiroideas¹³.

La agenesia o atireosis se presenta en un 20% - 30% del total de casos y se caracteriza por la ausencia completa de tejido tiroideo, la cual está determinada por los factores de transcripción TTF-1 y TTF-2 mutados¹³.

La ectopia es la causa más frecuente de dismorfogénesis tiroidea. Se presenta aproximadamente en un 50% - 60% del total de casos. La tiroides ectópica se puede encontrar en cualquier lugar a lo largo del camino de la migración, desde el agujero ciego hasta el mediastino. En la mayoría de los casos la tiroides ectópica aparece como una masa en el dorso de la lengua, la cual se denomina tiroides lingual. Por el contrario, los tejidos ectópicos sublinguales son menos frecuentes¹³.

Variantes menores de disgenesia tiroidea también incluyen la ausencia del istmo de la tiroides o la falta de un solo lóbulo de la glándula que en la mayoría de los casos es por falta del lóbulo izquierdo. Además, la disgenesia presenta un patrón de herencia autosómico recesivo¹⁴.

Todas las variantes de disgenesia pueden traer como consecuencia un déficit de hormonas tiroideas total o parcial, a esta hipoactividad de la glándula se le denomina HC, la cual conlleva principalmente al retraso mental, el mismo que es prevenible con una detección precoz y tratamiento adecuado.

3. DEFICIT DE HORMONAS TIROIDEAS EN EL DESARROLLO DEL SNC

La presencia de las hormonas tiroideas (T3 y T4) es indispensable para el desarrollo

adecuado del SNC y por lo tanto para el desarrollo cognitivo y conductual¹⁵. Estas hormonas, necesarias en la morfogénesis celular, participan en el proceso de maduración cerebral que se realiza en su mayor parte durante la gestación, siendo más sensible durante los inicios del periodo postnatal²¹.

La placenta es responsable de regular el paso de HT maternas al feto a través de la compleja interacción de los transportadores de membrana, enzimas desionizantes y proteínas de unión a transportadores de membrana de la hormona tiroidea²⁰.

Actualmente, se sugiere un papel directo de las hormonas tiroideas maternas en el desarrollo del SNC a partir del primer trimestre del embarazo, la cual requiere el paso transplacentario de las hormonas tiroideas maternas al feto¹⁹.

3.1. Déficit de hormonas tiroideas y mielinización

El HC es considerado una de las alteraciones mayores de mielinización en la infancia, produciéndose insuficiencia tiroidea después del nacimiento, cuando se interrumpe el aporte de la hormona tiroidea materna¹⁵. La ausencia o insuficiencia de T3 y T4 en cualquier periodo de la gestación y durante el primer año de vida ocasiona la aparición de alteraciones en la conducción y transmisión neuronal¹⁷.

La T3 y T4 aceleran el proceso de mielinización, influyen en la migración, neurogénesis, diferenciación y la maduración de determinadas poblaciones neuronales. La insuficiencia de estas hormonas durante el desarrollo conlleva a las alteraciones celulares y estructurales del SNC, las cuales producen deficiencias cognitivas y conductuales de diferente magnitud¹⁵.

A los seis meses de vida posnatal, el número de neuronas sigue aumentando. La glía, la neuroglia, las conexiones interneuronales y la mielinización, que empiezan en la vida intrauterina, se realizan hasta los tres años. Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el SNC explican que en la hipofunción tiroidea la arborización y el tamaño neuronal están disminuidos, y por consiguiente da lugar a retraso mental ¹⁶.

El coeficiente intelectual de los niños con HC, generalmente es más bajo que el de los niños sanos. Este bajo nivel intelectual general se puede observar en déficits específicos dependiendo de la región y el grado afectado. Entre estos, distingue la presencia de alteraciones en la motricidad gruesa y fina por el daño ocasionado en el cerebelo y sistema vestibular; en la memoria y el lenguaje debido a las alteraciones en las vías auditivas y en la corteza¹⁵.

3.2. Efectos de las hormonas tiroideas en el desarrollo del SNC

La hormona tiroidea, a través de su acción reguladora sobre los genes críticos del neurodesarrollo, es esencial para muchos aspectos del desarrollo del cerebro ²².

Los genes críticos para los procesos neurobiológicos fundamentales como la neurogénesis, la migración celular y la diferenciación, la sinaptogénesis y la mielinización que son regulados por las hormonas tiroideas a través de activación o represión de receptores tiroideos específicos, en el núcleo de las neuronas, han sido identificados durante la etapa prenatal y postnatal ²². Sin embargo, es mayormente en el periodo postnatal donde es más sensible la deficiencia de hormonas tiroideas, al afectar el desarrollo del SNC, especialmente del cerebro ^{21,22}.

El hipocampo, crítico para la memoria, en déficit de hormonas tiroideas muestra anomalías en el tamaño y la estructura, así como los defectos de migración de las neuronas después de la gestación o principios de la vida, incluyendo problemas de aprendizaje y capacidad de memoria. Dentro de la corteza, que es necesaria para las habilidades cognitivas perceptivas y de orden superior, se observan anomalías tanto en la corticogénesis como en la migración neuronal dentro de regiones como las cortezas visuales, auditivas y la corteza parietal, siendo los lóbulos frontales la última región cortical que requiere HT durante la vida postnatal. ²²

Los procesos importantes influenciados por las hormonas tiroideas en el desarrollo del SNC y las consecuencias del déficit de estas en el caso de HC son:

HORMONAS TIROIDEAS EN LA NEUROGÉNESIS

Las hormonas tiroideas controlan la expresión de muchos genes que codifican proteínas con funciones en la diferenciación celular terminal ⁽²¹⁾. La forma de la célula neuronal se determina por el citoesqueleto específico de las neuronas, glía o células de maduración.

Por lo tanto, la neurogénesis requiere necesariamente de acciones tiroideas, ya que el déficit de estas hormonas en el HC causa incremento en la densidad celular de la corteza cerebral, debido a la reducción del neuropilo (espacio interneuronal), esto probablemente debido a la no diferenciación celular correcta y a una disminución de interneuronas en la corteza cerebral ²¹.

HORMONAS TIROIDEAS EN LA MIGRACIÓN NEURONAL

La migración neuronal en la corteza cerebral es extremadamente sensible a las hormonas tiroideas, e incluso deficiencias menores están asociados con defectos de la migración. Durante el desarrollo de la corteza cerebral la continua generación de neuronas para formar las capas neocorticales da lugar a la migración celular. Estas necesitan de un patrón guía para su correcto posicionamiento en las nuevas capas de materia gris, por lo cual utilizan como andamiaje a las células gliales radiales, cuya función es mediada por efecto de hormonas tiroideas. En el HC esta vía está alterada, provocando alteraciones en la función y transdiferenciación hacia astrocitos de las glías radiales.²¹

Otras de las células diana de las hormonas tiroideas son las neuronas localizadas en la capa I de la corteza cerebral, las células de Cajal-Retzius, las cuales expresan el gen *ReIn*. El producto de este gen, Reelin, es una proteína de la matriz extracelular esencial para la migración ordenada y el establecimiento de capas neocorticales. En el caso del HC, los niveles de ARNm de *ReIn* se reduce significativamente en la producción y en la señalización de Reelin, obteniendo un patrón anormal en la migración de las neuronas del neocórtex y del hipocampo generando por ende alteración de las funciones cognitivas superiores.²¹

HORMONAS TIROIDEAS EN LA MIELINIZACIÓN NEURONAL

Las hormonas tiroideas ejercen importantes efectos sobre la diferenciación de oligodendrocitos, así mismo influye en la expresión de casi todos los genes de la proteína de la mielina²³.

Durante el desarrollo, el HC retrasa el proceso de mielinización; además, es probable que un efecto adicional de la hormona tiroidea en la mielinización es la maduración axonal. El número de axones mielinizados es anormalmente bajo, aunque la mayoría de estos parecen tener un grosor normal de mielina.²³

La importancia de la mielinización de axones radica en mediar la conducción saltatoria entre los nódulos de Ranvier, lo cual incrementa la velocidad de propagación del impulso nervioso.

4. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN LA CALIDAD DE VIDA

Los efectos del HC repercuten en el desarrollo de diversos aspectos del individuo; ocasionando cambios perjudiciales en su calidad de vida, por ello existe una posible y efectiva medida de diagnóstico que es el Tamizaje neonatal, para detectar y disminuir los efectos de esta endocrinopatía.

4.1. Efectos del Hipotiroidismo Congénito en el neonato

El HC en la mayoría de recién nacidos no presenta síntomas al nacer; pero el más frecuente es la presencia de fontanela posterior amplia (diámetro mayor a 0.5 cm). Además, la falta de un tratamiento oportuno ocasionaría macroglosia, edema, llanto ronco, facies toscas, hernia umbilical, hipotonía, piel moteada, hipotermia, letargia, ictericia prolongada (más de 2 semanas), bradicardia, dificultad para alimentarse y estreñimiento³.

Esta endocrinopatía también afecta el desarrollo a nivel intelectual, debido a que las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo cerebral en las etapas tempranas de la vida intrauterina. Por ello uno de los efectos más

notables y que afecta a los niños es el retraso mental, el cual se va incrementando si no se detecta a tiempo y no se recibe el tratamiento adecuado; provocando un inadecuado desarrollo de las actividades como el poder comunicarse con los demás, lentitud en su aprendizaje, comer, hacer ejercicio, ser víctima de constantes burlas y rechazo de parte de la sociedad ²³.

Además existen diferentes estudios sobre alteraciones senso-motoras que ocasiona el HC, tales como el deterioro visual que se ve reflejado en la disminución de las habilidades motoras, y una deficiencia auditiva ¹⁶.

4.2. Efectos del Hipotiroidismo Congénito en la familia

El recién nacido que padece HC, tendría que someterse a tratamientos los cuales conllevarían a la familia a realizar un mayor gasto en medicamentos, terapias de estimulación, además de tener paciencia y tiempo para el cuidado del niño. En padres primerizos puede desencadenar estrés o pensamientos negativos como “porqué aceptamos traer al mundo a un niño con esta enfermedad”, y no sobrellevar tal responsabilidad. Por eso, es necesario e importante conocer métodos de detección temprana de HC para evitar enfermedades neonatales reversibles.

4.3. Tamizaje neonatal: un diagnóstico oportuno para Hipotiroidismo Congénito: El tamizaje neonatal es una prueba que consiste en tomar muestras de sangre extraídas usualmente del talón del recién nacido, es un procedimiento que se realiza para descubrir a aquellos neonatos que ya tienen la enfermedad pero se muestran aparentemente sanos, y que sin esta detección temprana, ocasionaría con el tiempo daños graves e irreversibles. Por ello, su

finalidad es poder tratar el HC, evitando o disminuyendo sus consecuencias ²⁵.

Se sabe que el HC es considerado un grave problema de salud pública, el cual requiere de un diagnóstico neonatal oportuno, con la finalidad de prevenir los efectos que origina esta endocrinopatía ²⁵.

Es prioridad evitar el daño cerebral en los individuos con HC, debido a que existe una relación inversa entre el comienzo del tratamiento en el recién nacido hipotiroideo y el logro intelectual o cognitivo. Por consiguiente a todo ello, es que los Programas de Detección Precoz han evolucionado disminuyendo significativamente el tiempo de diagnóstico de los pacientes, que comienzan el tratamiento entre los 6 y 15 días de edad cronológica, ya que los retrasos en el diagnóstico y tratamiento de HC ocasionarían un deterioro en el desarrollo neurológico y el coeficiente intelectual ²⁵.

En el Perú, este método ha estado vigente desde el 2006, pero por falta de un programa que integre los subsistemas de salud existentes, no se ha llegado a desarrollar. Por este motivo, es recomendable la incorporación del programa de tamiz neonatal a todas las instituciones del sistema estatal de salud, así como de la participación de los profesionales de la salud y la comunidad en conjunto para la promoción y ejecución de esta prueba diagnóstica ⁴.

Después de realizar, analizar e interpretar la búsqueda bibliográfica referente al Hipotiroidismo Congénito, se pudo concluir que:

1. Los factores de transcripción específicos participantes de la embriogénesis de la glándula tiroides son TTF-1, TTF-2 y PAX8, los mismos que son esenciales para la

supervivencia y diferenciación de las células foliculo tiroideas mientras que TTF-2 además de participar con TTF-1 y PAX8 es indispensable para la migración de estas.

2. Los factores de transcripción mutados causantes de Hipotiroidismo Congénito impiden el desarrollo, diferenciación y migración de la glándula tiroidea entre las semanas 4 y 5 del desarrollo embrionario.

3. El déficit de hormonas tiroideas causan mal desarrollo del Sistema Nervioso Central, expresándose en retraso mental.

4. La calidad de vida de las personas con Hipotiroidismo Congénito, se afecta en diversos aspectos, siendo el tamizaje neonatal una alternativa de diagnóstico precoz para aminorar los efectos producidos por dicha endocrinopatía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ojeda S, Gualdrón E, García N, Sarmiento D, Parada N, Gelves S, et al. Hipotiroidismo Congénito, la primera causa de retraso mental prevenible: un desafío para la medicina preventiva. *Med. Uis.* 2016; 29(1): 53-60.
2. Grob F, Martínez A. Hipotiroidismo Congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev. Chil. Pediatr.* 2012; 83(5): 482-491.
3. Castilla M. Hipotiroidismo Congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(2): 140-148.
4. Huerta L, Del Águila C, Espinoza O, Falen J, Mitre N. Tamizaje nacional unificado de hipotiroidismo congénito en el Perú: un programa inexistente. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2015; 32(3): 579-585.
5. Stoupa A, Kariyawasam D, Carré A, Polak M. Update of Thyroid Developmental Genes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45(2): 243-254
6. Szinnai G, Lecturer S. Genetics of normal and abnormal thyroid development in humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(2): 133-150
7. Fernández L, López A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 1-14

8. Mahjoubi F, Hashemipour M, Moshiri F, Iranpour , Amini M, Hovsepian S, et al. Genetic analysis of TTF2 gene in congenital hypothyroid infants with thyroid dysgenesis. *Pak J Med Sci.* 2013; 29(1): 325-328
9. De Felice M, Di Lauro R. Intrinsic and Extrinsic Factors in Thyroid Gland Development an Update. *Endocrinol.* 2011; 152(8): 2948-2956
10. Raman P, Koenig R. Pax-8-PPAR-γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 616-623
11. Chunyun F, Rongyu C, Shujie Z, Shiyu L, Jin W, Yun C, et al. PAX8 pathogenic variants in Chinese patients with congenital hypothyroidism. *Elsevier BV.* 2015; 450: 322-326
12. Ramos H, Carre A, Chevrier L, Szinnai G, Tron E, Cerqueira T, et al. Extreme phenotypic variability of thyroid dysgenesis in six new cases of congenital hypothyroidism due to PAX8 gene loss-of-function mutation. *Eur J Endocrinol.* 2014; 171(4): 499-507
13. De Felice M, Di Lauro R. Development of thyroid and its disorders: genetics and molecular mechanism. *Endocr Rev.* 2011; 25(5): 722-746
14. Grüters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8: 104-113.
15. Inozemtseva O. El papel de las hormonas en la maduración del sistema nervioso central y en el desarrollo cognitivo y conductual. *Rev Neuro.* 2011;11(1): 173-191
16. Rodríguez A, Ruidobro B, Dulín E, Rodríguez M. Seguimiento del niño con Hipotiroidismo Congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5(2): 41-48.
17. Romero J, Palacios G, Gómez N, Silva A, Fabela J. Coeficiente Intelectual y etiología del Hipotiroidismo Congénito. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011; 49(2): 179-183.
18. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2014; 5(2): 5-8.
19. Visser T. Thyroid hormone transport across the placenta. *Ann Endocrinol.* 2016; 77 (2): 61-178
20. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer R, Richard K. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol Metab.* 2011; 22(5): 164-170.
21. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2015; 5(2): 1-36.
22. Rovet J. The Role of Thyroid Hormones for Brain Development and Cognitive Function. *Endocr Dev.* 2014; 26-43.
23. Fields R, Araque A, Johansen-Berg H, Lim S, Lynch G, Nave K et al. Glial Biology in Learning and Cognition. *Neuroscientist.* 2013; 20(5):426-431.

24. Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5: 13–22.
25. Chen Ch, Lee K, Tzu-Chi Ch, Lai W, Huang Y. Epidemiology and Clinical Characteristics of Congenital Hypothyroidism in an Asian Population: A Nationwide Population-Based Study. *J Epidemiol.* 2013; 23(2): 85-94.
26. Rodríguez G, García J, Sala J, Castillo M, Rodríguez G. Hipotiroidismo congénito y tamiz neonatal como método de detección oportuna en Tabasco. *Salud en Tabasco* 2013; 19(1): 19-22.