

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADUACIÓN**



MONOGRAFÍA MÉDICA

**ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGENITO**

Estudiante:

Lucía del Rosario Barrios Estrada

Carné:

201541940

Correo electrónico:

luciabarrios56@gmail.com

Tel: 42532342

Asesora:

Dra. María Rebeca Bautista Orozco

Pediatra

Colegiado: 16,438

Revisor

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez

Pediatra

Colegiado: 13,387

Coordinador de Cotrag

Phr.Dr. Juan José Aguilar Sánchez

Experto en Investigación y Educación

Colegiado: 2,343

San Marcos, septiembre 2024

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro
SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos
REPRESENTANTE DOCENTES:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
REPRESENTANTE ESTUDINATIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA CENTRO UNIVERSITARIO DE
SAN MARCOS CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO MIEMBROS DE LA
COORDINACIÓN ACADÉMICA.**

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

PhD.Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Licda. Mauro Estuardo Hernández Ramírez	Coordinadora Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.

Lic.PhD.Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones del CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador Extensión Ixchiguán.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÈDICO Y CIRUJANO**

COORDINACION DE LA CARRERA MÈDICO Y CIRUJANO

**COORDINADOR DE LA
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García Orozco

**COORDINACION DE CIENCIAS
BASICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco González

**COORDINACION DE CIENCIAS
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

**COORDINACION DE
INVESTIGACION**

PhD.Dr. Juan José Aguilar Sánchez

**COORDINACION DE CIENCIAS
CLINICAS**

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

PRESIDENTE	PhD.Dr. Juan José Aguilar Sánchez
SECRETARIA	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
SECRETARIO	Ing. Genner Alexander Orozco González
	Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz
	Dra. María Elena Solórzano de León
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
	Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez
	Dr. José Manuel Consuegra López
	Dr. Allan Cristian Cifuentes Lopez
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Perez
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez
	Dr. Miguel Ángel Velásquez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR

MsC. Juan Carlos López Navarro

COORDINADOR ACADÉMICO

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez

**COORDINADOR DE LA
CARRERA DE MÉDICO Y
CIRUJANO**

Dr. Byron Geovany García Orozco

ASESORA

Dra. María Rebeca Bautista Orozco

REVISOR

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez



San Marcos, 11 de julio de 2,024

**Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano**

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado "Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito" de la estudiante: Lucía del Rosario Barrios Estrada, con No. De carné: 201541940.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 
Dra. María Rebeca Bautista Orozco
MSc. Pediatría
COL. 16,438

Dra. María Rebeca Bautista Orozco
Msc. Pediatría
Colegiado: 16,438
Asesora de Tesis



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 11 de agosto de 2,024

Comisión de Trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado "Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito" de la estudiante: Lucía del Rosario Barrios Estrada, con No. De carné: 201541940.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 
Dr. Milgen H. Tul Velásquez.
Master en Pediatría
Col. 13,387

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
Msc. Pediatría
Colegado: 13,387
Revisor de Tesis



LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0089-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 089-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las dieciséis horas, del día miércoles once de septiembre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el Salón Las Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Licda. María Elisa Escobar Maldonado, SECRETARIA, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez y Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez; la estudiante **LUCÍA DEL ROSARIO BARRIOS ESTRADA**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta y un mil, novecientos cuarenta (**201541940**), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dra. María Rebeca Bautista Orozco que actúa como ASESORA y Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, que actúa como REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la SUSTENTANTE **LUCÍA DEL ROSARIO BARRIOS ESTRADA**, previo autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: "**ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO**". SEGUNDO: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y explica los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: La SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: "**ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO**"; presenta la hoja de vida de su asesora y revisor. Explica las razones de cómo elaboró el título de la investigación, el video de aproximación al problema, árbol de problemas, objetivos y luego hizo una presentación de los resultados obtenidos en los siete capítulos de la monografía médica, conclusiones y por último, se presentó referencias bibliográficas y anexos. CUARTO: Luego de escuchar a la SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE; Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor, felicita a la SUSTENTANTE por el tema investigado, pero considera que deben de mejorarse las conclusiones; el Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez considera que la monografía no tiene todos los elementos que debe contener según el proceso de investigación, ya que no tienen un capítulo de análisis que permita entender la revisión bibliográfica y hace varias correcciones; La ASESORA felicita y motiva a la SUSTENTANTE porque considera que el tema de investigación es muy importante, ya que por las condiciones de la patología, es muy recomendable un diagnóstico adecuado para el tratamiento adecuado; el REVISOR felicita a la SUSTENTANTE y exponen que tomarán en cuenta las sugerencias de la terna y habla de la importancia del tema en el área de estudio. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna y COTRAG, entre otros. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 de la SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Seminario 2 de la SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de

la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y anotar algunos cambios que se colocaron en los informes que tenía cada miembro de la terna, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas en los ejemplares correspondientes. SEXTO: Se informa a la SUSTENTANTE, ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de SETENTA Y OCHO PUNTOS (78) por lo tanto, se da por APROBADO el SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la impresión de su informe final deberá hacer los cambios en el Informe Final del Trabajo de Graduación las cuales deben ser discutidas, revisadas, presentadas y autorizadas por la ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG, para que se pueda entregar a la SUSTENTANTE la certificación del acta de graduación. La ASESORA y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SÉPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica a la estudiante que fue APROBADO EL SEMINARIO 2 de LUCÍA DEL ROSARIO BARRIOS ESTRADA, titulado "ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO". Por lo cual, se le AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de tesis y posteriormente, solicitar examen final de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Lucía del Rosario Barrios Estrada, Dra. María Rebeca Bautista Orozco, Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez, Ing. Juan José Aguilar Sánchez y Licda. María Elisa Escobar Maldonado.

A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS VEINTICUATRO DÍAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo

ESTUDIANTE: LUCIA DEL ROSARIO BARRIOS ESTRADA
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.38) del Acta No. 017-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 09 de octubre de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.38) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-93-2024, de fecha 30 septiembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: LUCIA DEL ROSARIO BARRIOS ESTRADA, Carné No. 201541940, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO**, la estudiante: LUCIA DEL ROSARIO BARRIOS ESTRADA, Carné No. 201541940, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”
Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/efle

DEDICATORIA

A DIOS Y A LA VIRGEN MARÌA

Por haberme permitido llegar hasta este punto de mi vida y haberme dado la salud para lograr mis objetivos, además por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a todas las personas que han sido mi soporte y compañía.

A MI MADRE

Mirian Estrada, por su perseverancia, por sus palabras y consejos y su amor, por haberme formado como la mujer que soy y por siempre ser mi mayor ejemplo a seguir.

A MIS ABUELITOS

Cristy por su paciencia, amor y su apoyo incondicional durante toda mi vida. A Jorge y Lilian Estrada quienes a pesar de la distancia han estado presentes en los momentos importantes de mi vida.

A MIS HERMANOS

Julio, Andrea, Cristy y Analy por estar presentes en cada etapa de mi vida ofreciéndome sus consejos para que me esforzara en lograr esta meta, así como a mis sobrinos Christian, Javier y Mariana por ser mi motivación.

A MI FAMILIA

Quienes han estado al pendiente de mí y me han inspirado para lograr este objetivo.

A MIS AMIGOS

Que son uno de los tesoros más grandes que me ha dejado la carrera, compartir con ellos alegrías, tristeza, y conocimientos, siempre serán los mejores recuerdos. Especialmente a David Sazo.

A UNA PERSONA ESPECIAL

Oscar por su amor incondicional, toda su motivación, su comprensión y palabras de aliento, además de hacerme parte de su familia.

A MI ASESORA Y REVISOR DE TESIS

Dra. María Bautista y Dr. Milgen Tul por su calidad de docentes para guiarme y brindarme su tiempo en el proceso de desarrollo de la tesis.

A MI CASA DE ESTUDIOS

La Tricentenario Universidad de San Carlos de Guatemala, especialmente la Facultad de Ciencias Médicas del CUSAM por brindarme educación de calidad y a cada catedrático por brindarme sus conocimientos.

INDICE GENERAL

Contenido	No. Pag.
1. Título	1
2. Resumen	2
3. Introducción	4
4. Nombre del problema.....	6
5. Árbol de problemas.....	7
6. Objetivos.....	8
6.1 General.....	8
6.2 Específicos:	8
7. Cuerpo de la monografía.....	9
7.1 Capitulo I Neurodesarrollo	9
7.1.1 Desarrollo cerebral temprano	11
7.1.2 Plasticidad neuronal	12
7.1.3 Epigenética.....	15
7.1.4 Factores ambientales	16
7.1.5 Etapas del neurodesarrollo.....	18
7.1.6 Atención	30
7.1.7 Memoria	34
7.2 Capitulo II Hipotiroidismo Congénito	36
7.2.1 Historia	36
7.2.2 Epidemiología.....	37
7.2.3 Embriología	38
7.2.4 Anatomía	39
7.2.5 Maduración de eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo	41
7.2.6 Maduración y metabolismo de las hormonas tiroideas.	43
7.2.7 Biosíntesis de hormonas tiroideas.	44
7.2.8 Mecanismo de acción de hormonas tiroideas.....	46
7.2.9 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas.	49
7.3 Capitulo III Importancia de las hormonas tiroideas y el desarrollo del sistema nervioso central.....	51

7.3.1	Receptores de hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central	53
7.4	Capitulo IV Clasificación, etiología y clínica del hipotiroidismo congénito	57
7.4.1	Hipotiroidismo congénito primario.....	58
7.4.2.1	Etiología	64
7.4.3	Hipotiroidismo congénito periférico.....	66
7.4.3.1	Alteración en el transporte de t4	66
7.4.3.2	Alteración en el metabolismo de las hormonas tiroideas	66
7.4.3.3	Resistencia a las hormonas tiroideas.....	67
7.4.4	Hipotiroidismo congénito transitorio.....	68
7.4.4.1	Deficiencia de yodo.....	68
7.4.4.2	Hipertiroidismo materno	69
7.4.5	Características clínicas.....	69
7.4.5.1	Malformaciones congénitas asociadas	70
7.5	Capitulo V Alteraciones del neurodesarrollo asociadas al hipotiroidismo congénito	71
7.5.1	Procesamiento visoespacial	71
7.5.2	Discapacidad intelectual	73
7.5.3	Procesamiento sensorial y motor.....	77
7.5.4	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.....	80
7.5.5	Trastornos en el lenguaje	82
7.6	Capitulo VI Tamizaje neonatal	85
7.6.1	Historia	85
7.6.2	Estrategias de tamizaje de hipotiroidismo congénito	86
7.6.3	Técnicas de medición.....	88
7.6.4	Confirmación diagnóstica	89
7.6.5	Tamizaje metabólico neonatal en Guatemala.....	90
7.7	Capitulo VII tratamiento	91
7.7.2	seguimiento por neurología	92
7.7.3	pronóstico.....	95
8.	Conclusiones	97
9.	Recomendaciones	98
10.	Cronograma de actividades	99

11. Bibliografía	100
12. Anexos	109

INDICE DE FIGURAS

Contenido	No. pag
Figura. 1 Árbol de problemas de monografía médica	7
Figura 2. Bases neuronales implicadas en la atención	32
Figura 3. Primordio tiroideo.....	39
Figura 4. Anatomía de la glándula tiroides.....	41
Figura 5. Maduración del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.....	42
Figura 6. Desarrollo neurológico dependiente de hormonas tiroideas	52
Figura 7. Sistema visual ventral y sistema dorsal.....	72
Figura 8. Técnica de medición de tamizaje metabólico neonatal.....	89
Figura 9. Diagrama de flujo en el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito	90
Figura 10. Enfermedades que detecta el tamizaje neonatal.....	109
Figura 11. Algoritmo de cribado de hipotiroidismo congénito	110

INDICE DE TABLAS

Contenido	No. pag
Tabla 1 Características que reúne el neurodesarrollo	10
Tabla 2. Hitos del desarrollo motor del niño.....	24
Tabla 3. Desarrollo del lenguaje por edades	28
Tabla 4. Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas.....	49
Tabla 5. Genes implicados a hipotiroidismo congénito central	64
Tabla 6. Genes implicados en hipotiroidismo congénito central aislado	65
Tabla 7. Signos y síntomas de hipotiroidismo congénito	70
Tabla 8. Trastornos del desarrollo intelectual	74
Tabla 9. Criterios para TDAH	81
Tabla 10. Señales de alerta de trastornos del lenguaje.....	82
Tabla 11. Secuencia de evaluación en pacientes con hipotiroidismo congenito	95
Tabla 12. Cronograma de actividades de monografía medica	99

1. TITULO

Alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito.

2. RESUMEN

Las hormonas tiroideas son esenciales en el neurodesarrollo, especialmente durante el periodo fetal y los primeros años de vida. Estas hormonas regulan procesos cruciales como la proliferación neuronal, la diferenciación celular, la migración neuronal y la sinaptogénesis. Una deficiencia de hormonas tiroideas durante el embarazo o en la infancia puede provocar alteraciones del desarrollo cerebral, originando problemas cognitivos, motores y del crecimiento. Por tanto, mantener niveles adecuados de hormonas tiroideas es fundamental para el desarrollo normal del cerebro y para prevenir trastornos del neurodesarrollo.

El hipotiroidismo congénito es una condición en la que la glándula tiroides de un recién nacido produce cantidades insuficientes de hormonas tiroideas. Esta deficiencia puede deberse a anomalías en el desarrollo de la glándula tiroides y defectos en la síntesis de hormonas tiroideas. Si no se detecta y trata oportunamente, puede llevar a retraso mental, problemas de crecimiento y otras complicaciones graves. Actualmente se conoce a esta patología como una de las principales causas de discapacidad intelectual.

El tamizaje metabólico neonatal es una prueba crucial que se debe de realizar durante las primeras horas después del nacimiento para detectar esta patología. Lo que permitirá iniciar rápidamente el tratamiento con hormonas tiroideas sintéticas, previniendo problemas graves en el desarrollo físico y cognitivo del niño, de esta manera mejorar significativamente los resultados a largo plazo para los niños afectados.

Se realizó una monografía de tipo compilación de información actualizada de las alteraciones en el neurodesarrollo de hipotiroidismo congénito, en la cual se realizó una revisión de 56 bibliografías, en donde se utilizaron criterios de inclusión como: artículos en idioma inglés y español publicados del año 2019 al 2024, que pertenecen a bases de datos confiables como Pubmed, Scielo, Asociación Española de Endocrinología Pediátrica, Elsevier, Asociación Americana de Pediatría.

Palabras clave: Hipotiroidismo, neurodesarrollo, cognición, atención, tiroides, hormonas, tiroxina, tamizaje.

SUMMARY

Thyroid hormones are essential for neurodevelopment, especially during the fetal period and the first years of life. These hormones regulate crucial processes such as neuronal proliferation, cell differentiation, neuronal migration and synaptogenesis. A deficiency of thyroid hormones during pregnancy or in childhood can cause alterations in brain development, leading to cognitive, motor and growth problems. Therefore, maintaining adequate levels of thyroids hormones is essential for normal brain development and to prevent neurodevelopmental disorders.

Congenital hypothyroidism is a condition in which a newborn's thyroid gland produces insufficient amounts of thyroid hormones. This deficiency may be due to abnormalities in the development of the thyroid gland and defects in the synthesis of thyroid hormones. If not detected and treated promptly, it can lead to mental retardation, growth problems, and other serious complications. This pathology is currently known as one of the main causes of intellectual disability.

Neonatal metabolic screening is a crucial test that should be performed within the first few hours after birth to detect this pathology. This will allow rapid initiation of treatment with synthetic thyroid hormones, preventing serious problems in the child's physical and cognitive development, thus significantly improving long-term outcomes for affected children.

A monograph was carried out as compilation of updated information on the alterations in the neurodevelopment of congenital hypothyroidism, in which a review of bibliographies was carried out, where inclusion criteria were used such as: articles in English and Spanish published from 2019 to 2024, which belong to reliable databases such as Pubmed, Scielo, Spanish Association of Pediatric Endocrinology, Elsevier. American Association of Pediatrics.

Keywords: Hypothyroidism, neurodevelopment, cognition, attention, thyroid, hormones, thyroxine, screening.

3. INTRODUCCIÓN

La glándula tiroidea es un órgano endocrino en forma de mariposa que se encuentra localizado en la parte anterior e inferior del cuello, por delante de la tráquea inmediatamente debajo de la piel que tiene como función la síntesis de hormonas tiroideas que controlan el metabolismo del cuerpo.

El hipotiroidismo congénito se define como una disfunción variable del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, el cual está presente desde el nacimiento y que ocasiona un defecto en la producción de hormonas tiroideas, imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales.

Es uno de los trastornos endocrinos congénitos más frecuentes, con una prevalencia de 1 por cada 3000 a 4000 recién nacidos vivos. Las causas se pueden clasificar en 2 grandes grupos: a) efectos en el desarrollo de la tiroides y b) en errores innatos de la biosíntesis de la hormona tiroidea.

La embriogénesis tiroidea comienza en la cuarta semana de edad gestacional y se completa aproximadamente en la semana 12 con la aparición de folículos conteniendo tiroglobulina y hormonas circulantes detectables como la tiroxina o T4 y triyodotironina o T3. Sin embargo, no es hasta la mitad de la gestación que el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se encuentra activo y maduro y el feto tiene una producción hormonal regulada autónoma.

Las hormonas tiroideas ejercen un efecto insustituible sobre el desarrollo del sistema nervioso central. Su ausencia altera la formación de la capa normal de neuronas neocorticales y conexiones callosas que controlan la migración neuronal, así como el proceso de mielinización. En el hipotiroidismo congénito se desarrollan axones con escasa mielinización y neuronas con disminución del número de arborizaciones dendríticas y de sus interacciones sinápticas.

Al verse interrumpido el suministro necesario de hormonas tiroideas se pueden producir deficiencias cognitivas después del nacimiento. Se pueden presentar problemas en la atención procesamiento visual, habilidades motoras, visoespaciales y en algunos pacientes se ve afectada el área de lenguaje y de la memoria.

La mayoría de los recién nacidos hipotiroideos congénitos no presentan al nacer una sintomatología que permita sospechar la enfermedad. La ausencia de signos y síntomas al nacer se debe principalmente al pasaje transplacentario de hormona tiroidea materna sumado a una función tiroidea residual del recién nacido. En ausencia de tratamiento sustitutivo se hacen evidentes síntomas como: retraso del desarrollo motor, ictericia prolongada, fontanela posterior persistente, llanto ronco, hipersomnias entre otros.

El tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito se recomienda realizar con la medición de TSH en sangre total dentro de las primeras 48 a 72 horas de vida. Y un segundo tamizaje a las 2 semanas de vida o 2 semanas después del primer tamizaje. Tras confirmar el diagnóstico se debe iniciar el tratamiento inmediatamente con L-tiroxina, se debe de realizar un control de TSH a los 15 días, luego mensualmente durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 2 meses hasta el año de edad y cada 3-4 meses hasta su reevaluación a los 3 años de edad.

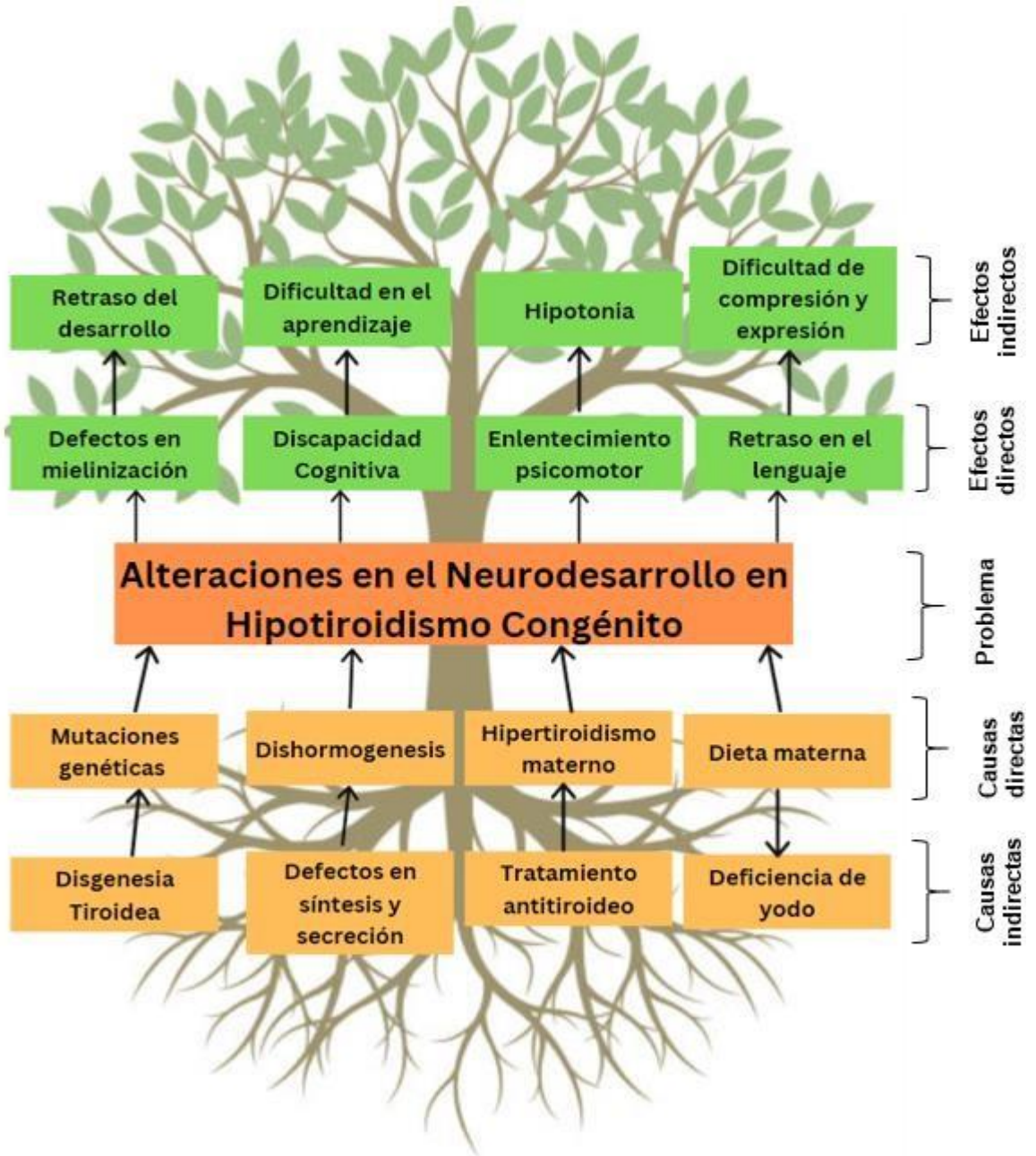
En Guatemala el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, a través de programas de tamizaje neonatal proporciona cobertura en algunos hospitales de la red nacional como el Hospital Nacional de Amatitlan, Chiquimula, Cobán, Cuilapa, Escuintla, Huehuetenango, Jalapa, Quetzaltenango, Totonicapan, Zacapa y Antigua Guatemala; para las siguientes enfermedades: Hipotiroidismo congénito, fibrosis quística, fenilcetonuria, galactosemia. Hiperplasia adrenal congénita, deficiencia de biotinidasa y deficiencia de G6PD. Con el objetivo de descubrir y tratar los desórdenes metabólicos oportunamente, puede evitar complicaciones serias. Actualmente, no se cuenta con este programa en el Hospital Nacional de San Marcos.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA

Alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito

5. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura 1. Árbol de problemas de monografía médica.



Fuente: Elaboración propia, 2024

6. OBJETIVOS

6.1 General:

Describir las alteraciones en el neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito.

6.2 Específicos:

- 6.2.1** Definir cuáles son los déficits cognitivos que están asociados a hipotiroidismo congénito.
- 6.2.2** Determinar las diferentes etapas del neurodesarrollo asociado a la discapacidad intelectual en pacientes con hipotiroidismo.
- 6.2.3** Establecer la conducta médica para un adecuado seguimiento del neurodesarrollo del paciente hipotiroideo.
- 6.2.4** Analizar la importancia de realizar pruebas de tamizaje neonatal para el diagnóstico oportuno de hipotiroidismo congénito.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA

7.1 CAPITULO I NEURODESARROLLO

Cuando nos referimos al neurodesarrollo, hablamos de un proceso continuo, dinámico y altamente complejo que comienza antes del nacimiento y se extiende hasta la vida adulta. Este proceso implica el crecimiento, la diferenciación y la maduración del sistema nervioso, que a su vez permiten el desarrollo de diversas funciones en el niño. Estos cambios resultan de procesos en los que participan variables de la naturaleza, biológicas y ambientales en una interacción recíproca.

El desarrollo del cerebro es un proceso extremadamente complejo y preciso que comienza desde una etapa muy temprana en la vida y se prolonga varios años después del nacimiento. Hay períodos críticos esenciales para el desarrollo cerebral normal, siendo los más importantes la vida intrauterina y el primer año de vida. Podemos resumir las fases del desarrollo cerebral en cuatro: proliferación neuronal, migración, organización y laminación cerebral y mielinización. No son etapas consecutivas, sino que se superponen y pueden ser afectadas simultáneamente si hay algún agente externo o interno presente en el entorno.

Los primeros años de vida son especialmente importantes, ya que durante esta etapa se establecen las habilidades perceptivas, motoras, cognitivas, lingüísticas y afectivas que determinarán la relación del niño con su entorno circundante. El desarrollo está influenciado por la interacción multidireccional entre factores genéticos, biológicos y experiencias ambientales. Por lo tanto, la estabilidad del desarrollo y la predicción de sus características se deben a la combinación de factores externos e internos. El neurodesarrollo está basado en la plasticidad del sistema nervioso, capacidad biológica, dinámica e inherente del sistema nervioso central de experimentar cambios adaptativos estructurales y funcionales en respuesta al ambiente.

La investigación genética desafía concepciones anteriores al demostrar que el genoma no es estáticamente inmutable. El ADN puede ser influenciado por el entorno, lo que nos lleva a comprender la regulación epigenética y la existencia de un epigenoma que controla la expresión de los genes y es heredable a través de la línea germinal del desarrollo embrionario. Durante el neurodesarrollo, los procesos genéticos se entrelazan con otros niveles de organización del organismo, y las interacciones entre los genes y el entorno contribuyen a la plasticidad del cambio individual.

Tabla 1. Características que reúne el neurodesarrollo

Implica cambio	Debe incluir cambios morfológicos maduracionales, o tratarse de cambios variacionales aquellos que apuntan al grado que un cambio varía del estándar.
No es lineal, no aditivo no continuo	El neurodesarrollo implica habilidades organizadas jerárquicamente que se combinan y acumula unas sobre otras. Esto significa que las características emergentes tempranas afectan a las que surgen más tarde, aunque los cambios resultantes no son proporcionales a los estímulos iniciales
Es ordenado y secuencial	La secuencia de cambios que ocurren es propia de su especie, pero su velocidad es individual. Se espera que exista un paralelismo en la adquisición de habilidades en diferentes áreas funcionales, como motoras, lenguaje y cognitivo.
Tiene dirección definida	Cada nivel de organización es una parte de una secuencia normativa que avanza hacia un fin establecido, existen múltiples o vías de acción para acceder a los diferentes niveles del sistema.
Permanente e irreversible	Los cambios transformacionales del neurodesarrollo no son circulares, transitorios o voluntariamente reversibles.
Epigenesis y emergencia	A lo largo de la embriología el organismo avanza hacia niveles de complejidad organizacional creciente, coordinando cada vez conductas más complejas, con la emergencia de características cualitativamente nuevas que definen estadios del desarrollo.

Fuente: Elaboración propia, 2024

7.1.1 Desarrollo cerebral temprano

El cerebro humano experimenta etapas críticas de desarrollo desde el período embrionario hasta el final de la edad preescolar. Durante estos períodos, las neuronas se generan, migran hacia sus posiciones finales, forman redes y luego se ajustan finamente a través de procesos como la apoptosis, la poda sináptica y la mielinización. Posteriormente, se produce la maduración regional y el desarrollo de áreas específicas que permiten la emergencia de funciones sensoriales, lingüísticas y posteriormente, funciones cognitivas más complejas, incluida la cognición social. Las características más distintivas del ser humano en relación con la corteza cerebral son la expansión de la corteza prefrontal y de las cortezas de asociación parietal y temporal, y la aparición de áreas funcionales especializadas en lenguaje.

La arquitectura general del cerebro humano se establece durante los primeros seis meses de vida fetal, principalmente por influencias genéticas. Sin embargo, durante el tercer trimestre de gestación, el peso relativo de estas influencias genéticas disminuye, y se vuelve crucial el papel de los factores ambientales que influyen significativamente en las últimas etapas del desarrollo cerebral prenatal y postnatal temprano. Por lo tanto, el desarrollo del cerebro humano es un proceso altamente complejo y coordinado que sienta las bases para la cognición, el comportamiento y las emociones a lo largo de toda la vida.

Durante el primer año de vida, los cambios de desarrollo son más notables y dramáticos que en cualquier otra etapa de la vida. Estos cambios abarcan la transformación en la forma y capacidad del cuerpo, el crecimiento del sistema nervioso central (SNC), el despertar de capacidades sensoriales y perceptivas, el desarrollo de habilidades para comprender y dominar el entorno, el inicio de la comunicación, el surgimiento de características y estilos personales, y la formación de vínculos sociales específicos.

Es importante destacar que esta primera etapa es solo el comienzo de la vida, ya que el desarrollo físico, la madurez del sistema nervioso central, las habilidades motoras, perceptivas y cognitivas, así como la formación de la personalidad y los estilos sociales, seguirán siendo moldeados por los cambios y experiencias que ocurran después de la infancia.

Aunque la estructura cerebral general está completa al nacer, el cerebro humano experimenta cambios significativos durante su desarrollo postnatal temprano. Para el primer año de vida, el cerebro ha triplicado su peso al nacer. Este aumento se debe al crecimiento relativo del tamaño de las neuronas mediante la expansión del citoplasma, la proliferación de la glía, la formación de sinapsis y el aumento de la vascularización cerebral. Antes de los seis años, el peso cerebral se habrá cuadruplicado y habrá

alcanzado aproximadamente el 90% de su volumen adulto. Sin embargo, el proceso de remodelación de la sustancia gris y blanca continúa hasta la tercera década de la vida.

En las etapas tempranas del desarrollo, se produce una sobreproducción de neuronas y células gliales, así como una proliferación de procesos neuronales y sinapsis. Este proceso es seguido por una muerte programada de neuronas, que alcanza su punto máximo durante la vida prenatal. La apoptosis en las poblaciones de células gliales presenta un curso de tiempo postnatal prolongado debido a la diferenciación de los precursores gliales.

Gran parte de la remodelación regresiva que ocurre en el cerebro postnatal implica la eliminación de procesos neuronales, como axones y dendritas, espinas y sinapsis. Por lo tanto, el desarrollo anatómico y fisiológico desde la infancia hasta la edad adulta joven refleja una cascada compleja de cambios cíclicos que incluyen tanto procesos progresivos como regresivos.

Los primeros años de vida, especialmente la edad preescolar, pueden ser considerados como un período de desarrollo dominado principalmente por procesos progresivos dinámicos y robustos, con un énfasis en el crecimiento, la expansión, la construcción y la arborización de conexiones que luego serán podadas y refinadas a través de la maduración y la experiencia.¹

7.1.2 Plasticidad neuronal

La plasticidad neuronal o la neuroplasticidad es un proceso que implica cambios tanto estructurales como funcionales adaptativos en el cerebro. Se refiere a la capacidad del sistema nervioso para modificar su actividad en respuesta a estímulos internos o externos mediante la reorganización de su estructura, funciones o conexiones después de lesiones. Estos cambios pueden ser beneficiosos, permitiendo la restauración de la función después de una lesión; neutrales, sin ningún cambio aparente; o negativos, con posibles consecuencias patológicas. Se ha demostrado que el cerebro tiene la capacidad de reorganizar vías neuronales, crear nuevas conexiones e incluso generar nuevas neuronas en ciertos casos, lo cual se define como neuroplasticidad o plasticidad cerebral.

Se conoce que la plasticidad neuronal le permite a las neuronas regenerarse tanto anatómica como funcionalmente y formar nuevas conexiones sinápticas a lo largo de la vida. Representando en el cerebro la facultad para recuperarse. Este potencial de adaptación le permite al cerebro reponerse ante lesiones y puede reducir los efectos de las alteraciones estructurales que son provocados por algunas patologías, como esclerosis múltiple, alzheimer, insomnio, entre otras.

7.1.2.1 Mecanismos de plasticidad neuronal

Se conocen diferentes mecanismos de plasticidad neuronal y estos dependen del proceso que la origine, el lugar en donde se desarrolla y el mecanismo por el cual se produce, estos mecanismos trabajan en conjunto para permitir al cerebro adaptarse continuamente en su entorno y a las experiencias vividas, facilitando el aprendizaje, la memoria, la recuperación de las funciones después de las lesiones y la adaptación de los cambios en el entorno, dentro de estos se mencionan:

- **Ramificación o sinaptogénesis reactiva**

Este proceso se refiere al crecimiento de un cuerpo celular hacia otro como resultado de su crecimiento normal. En un lugar particular, un vacío puede ser parcialmente llenado mediante la ramificación dirigida por axones de crecimiento y proteínas como la laminina, la integrina y las cadherinas, que proporcionan múltiples sitios de acoplamiento para neuronas y glucoproteínas. Las ramificaciones colaterales son procesos axonales nuevos que se extienden desde un axón no dañado y crecen hacia un sitio sináptico vacío. Se ha demostrado que este fenómeno ocurre en el sistema nervioso central. Sin embargo, la ramificación puede ser adaptativa o mal adaptativa, y su papel en la recuperación del daño cerebral aún no se comprende completamente.

- **Supersensibilidad de denervación**

Este fenómeno surge de un aumento constante en la respuesta neuronal debido a la disminución de las entradas sensoriales. En este proceso, el sitio receptor puede volverse más sensible a un neurotransmisor específico o los receptores pueden aumentar en número. Este mecanismo podría ser un factor importante en la reorganización del sistema nervioso central, permitiendo que las neuronas adapten su sensibilidad y respuesta en función de los cambios en el entorno sensorial o las condiciones fisiológicas.

- **Compensación conductual**

Ocurre luego de un daño cerebral, Hace referencia a los procesos mediante los cuales el cerebro adapta su función para mantener el rendimiento de las habilidades y comportamiento ante cambios, lesiones o pérdidas neuronales. Este mecanismo es un ejemplo clave de la plasticidad neuronal y la capacidad del cerebro para reorganizarse y formar nuevas conexiones sinápticas. Dentro de los mecanismos de compensación conductual se menciona a la reorganización sináptica, activación de vías alternas y neurogenesis.

- **Neurotransmisión por difusión no sináptica**

Este mecanismo consiste en que los neurotransmisores se liberan de una neurona y se difunden a través del espacio extracelular para afectar a múltiples neuronas de un área determinada, en lugar de transmitir señales precisas y directas a través de sinapsis específicas. Desempeña un papel importante en la modulación de redes neuronales y coordinación de actividades a gran escala. Se ha demostrado en pacientes con infarto cerebral. Después de la destrucción de las vías dopaminérgicas, existe incremento en la regulación de receptores de membrana extrasinápticos.

- **Factores tróficos**

Están relacionados con la recuperación cerebral luego de una lesión, además del factor de desarrollo nervioso (NGF) las integrinas, neurotrofinas, factor neurotrófico derivado del encéfalo, neurotrofina 3. Estos factores promueven la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación de las neuronas, así como la formación y el mantenimiento de la sinapsis. Teóricamente estos factores podrían actuar como protectores neuronales en diversas alteraciones del sistema nervioso central y del periférico, previniendo la muerte de las neuronas y rescatando otras.

- **Sinapsinas y neurotransmisores**

Las sinapsinas son fosfoproteínas que aglutinan vesículas simpáticas y las unen al citoesqueleto de las membranas, las cuales están implicadas en la regulación de los neurotransmisores. Los neurotransmisores, además de mediar información transsináptica, también pueden inducir efectos de sinaptogénesis y reestructuración neuronal. En otras formas de plasticidad sináptica, el calcio y otros mensajeros desencadenan eventos intracelulares, como la fosforilación proteica y cambios en la expresión genética, que al final pueden conducir a cambios más permanentes en la potencia sináptica.

- **Regeneración de fibras y células nerviosas**

Es un proceso complejo y vital para la recuperación de funciones tras lesiones en el sistema nervioso central. En el sistema nervioso periférico, donde las células de Schwann proveen un ambiente favorable para los procesos de regeneración y facilitan la liberación de factores de desarrollo nervioso, factor neurotrófico derivado del encéfalo, entre otros. Dentro de los procesos de regeneración en el sistema nervioso central se mencionan limitaciones naturales, plasticidad sináptica e intervenciones para promover regeneración, mientras que en el sistema nervioso periférico tenemos a la degeneración walleriana, proliferación de células de schwann y regeneración axonal. ²

7.1.3 Epigenética

El desarrollo neuronal implica una coordinación compleja de patrones dinámicos de expresión génica para producir la variedad de tipos celulares necesarios para la función neuronal. Aunque todas las células cerebrales comparten el mismo ADN, la especialización celular y el mantenimiento de funciones específicas requieren una regulación precisa de las transiciones celulares desde estados más inmaduros hacia estados diferenciados.

Durante estas transiciones, divisiones celulares pueden ser necesarias para mantener una población progenitora que se asemeje más a células madre, mientras que las células más diferenciadas se expanden. La neurogenesis cortical se produce a través de la acción de la glía radial, la corteza embrionaria alberga una gran cantidad de células de glía que se encuentran fuera de la zona ventricular durante el desarrollo y se cree que permiten un mayor tamaño de complejidad del cerebro humano.

El cerebro contiene nichos neurogénicos continuos en la zona subventricular, que generan neuronas recién nacidas para poblar el bulbo olfatorio y la zona subgranular de la circunvolución dentada, que genera neuronas granulares recién nacidas en el hipocampo. El patrón espaciotemporal del cerebro pasa por varias etapas de desarrollo desde la embriogénesis hasta la neurogénesis de por vida, con evidencia de un origen embrionario común para estas células madre. Las células madre neurales multipotentes generan diversidad de tipos de células en el cerebro, incluidas neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.

El neurodesarrollo sigue un patrón común para generar la diversidad celular del cerebro. Las regiones especializadas del cerebro contienen una población de células madre autorrenovables, que pueden dividirse para repoblar este nicho. Estas células también sufren una división asimétrica en células progenitoras neurales de destino neuronal o glial, que pueden expandirse aún más mediante la división celular. Luego, estas células migran a su destino final y eventualmente maduran y se integran funcionalmente en el cerebro.

Las proteínas han sido consideradas las principales moléculas funcionales responsables de los procesos biológicos vitales, se reconoce cada vez más que tanto el ADN como el ARN también tienen un papel crucial en la regulación y la función celular. La epigenética se refiere a cambios heredables en la expresión génica que no se explican directamente por la secuencia de ADN. El término epigenética ahora incluye una amplia gama de mecanismos de regulación genética que operan a través del eje ADN-ARN-proteína.

7.1.4 Factores ambientales

Durante la vida intrauterina y el primer año de edad el cerebro en desarrollo es altamente vulnerable y está expuesto a factores ambientales que determinan cambios permanentes en su estructura y funcionamiento a través de diferentes cambios. Durante el desarrollo cerebral, factores ambientales adversos pueden provocar modificaciones en el volumen, la microestructura y la conectividad del cerebro. Sin embargo, también es factible que experiencias tempranas positivas puedan mejorar el desarrollo neurológico infantil y tener la capacidad de contrarrestar los efectos perjudiciales de la adversidad.

Los métodos de crianza temprana juegan un papel crucial en el desarrollo de los sistemas cerebrales vinculados con la afiliación y el apego. Esto a su vez influye en el comportamiento del niño a mediano plazo y puede resultar en beneficios psicosociales a largo plazo. Estos hallazgos sugieren una posible vía para la prevención en niños considerados de alto riesgo. La influencia de la experiencia durante el desarrollo temprano ejerce un impacto significativo en la función cerebral y ayuda a explicar las diferencias individuales que pueden contribuir a trastornos conductuales y enfermedades mentales en la infancia. La interacción constante entre los factores genéticos y ambientales es en gran medida responsable de la variabilidad en las características individuales de las personas.

Uno de los efectos ambientales adversos más estudiados es el uso del tabaco durante el periodo de gestación, alcoholismo materno, bajo peso materno, edad gestacional y peso bajo al nacer del recién nacido. La exposición a la nicotina y a las toxinas presentes en el tabaco puede alterar la expresión relativa de genes implicados en la organización cerebral, lo que afecta la proliferación, la migración neuronal y la mielinización, y por ende la estructura y función cerebrales. Además promueve la apoptosis y produce alteraciones en la función sináptica.

Se ha establecido una relación entre el consumo de tabaco durante el embarazo y una disminución del rendimiento cognitivo y motor en la descendencia, así como un mayor riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), alteraciones en el desarrollo mental, un aumento del riesgo de depresión, trastorno bipolar y mayor propensión a desarrollar adicciones en la descendencia. La exposición prenatal al cannabis provoca manifestaciones aberrantes como la respuesta de sobresaltos exageradas y mala habituación a nuevos estímulos. Durante la vida los niños pueden presentar hiperactividad, falta de atención y deterioro ejecutivo.

El ambiente físico puede influir en el neurodesarrollo tanto de manera directa como a través de la influencia de los cuidadores adultos. Se ha observado que diversos contaminantes ambientales, como alérgenos, productos químicos presentes en productos de limpieza, subproductos de la combustión y materiales de construcción, así

como sustancias tóxicas como plomo, metilmercurio, otros metales pesados, solventes y pesticidas, pueden tener efectos adversos en el desarrollo del sistema nervioso. También se ha estudiado la contaminación acústica, la calidad de iluminación, escuelas y adecuada ventilación. Las condiciones de vivienda, el hacinamiento también pueden tener un efecto negativo significativo. Los niños de bajos recursos económicos o que viven en condiciones de pobreza suelen estar más expuestos a entornos físicos y condiciones sociales desfavorables, lo que puede tener un impacto negativo en su desarrollo neurológico.

El estrés tóxico y las experiencias adversas a las que se enfrenta el feto durante sus primeros años de vida pueden alterar la arquitectura de su cerebro, lo que resulta en consecuencias físicas, psicológicas y neurocognitivas, incluso a largo plazo. Las madres que viven en situaciones de pobreza y privación tienen más probabilidades de experimentar este tipo de trastornos y cuentan con menos recursos para mitigar sus efectos.

La ansiedad materna produce aumento de cortisol circulante, al activar el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, atravesando la placenta. Una exposición fetal elevada al cortisol conlleva cambios permanentes en la estructura cerebral del feto que afectan su desarrollo neurológico. Se produce una alteración en la conectividad entre la amígdala cerebral y la corteza prefrontal, así como en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que incrementa el riesgo de problemas conductuales y de salud mental en el futuro.

El estrés prenatal se ha asociado actualmente con un mayor incremento a parto pre término, recién nacidos con bajo peso y alteraciones en el crecimiento. Además puede aumentar el riesgo de la susceptibilidad a enfermedades crónicas secundario a los cambios en la epigenética que puede provocar, dentro de estas enfermedades se menciona a la diabetes y a enfermedades cardiovasculares.

Durante el desarrollo, el cerebro tiene necesidades nutricionales específicas, ya que requiere una cantidad significativa de energía en comparación con otros órganos. La glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro y, junto con otros nutrientes, desempeña un papel fundamental en la formación y eliminación de sinapsis. En algunas etapas del desarrollo infantil el cerebro puede llegar a utilizar hasta el 30%.

Alrededor de los 10 años de edad, el cerebro infantil representa entre el 5-10% de toda la masa corporal, consume 1,5 veces más oxígeno por gramo de tejido que el cerebro adulto y puede llegar a representar hasta el 50% de la tasa metabólica basal total del cuerpo. La disponibilidad de glucosa y otros nutrientes afecta la neuroanatomía, la neuroquímica y la neurofisiología, y por lo tanto, el funcionamiento neuronal a lo largo de todo el ciclo vital y sus distintas etapas.

Todos los nutrientes juegan un papel crucial en el desarrollo tanto estructural como funcional del cerebro, pero aquellos que apoyan el metabolismo energético y la función mitocondrial, como los carbohidratos, las proteínas y las grasas, son de particular importancia. Algunos nutrientes, como las proteínas, el hierro, el zinc, el cobre y la colina, tienen un impacto significativo en la función de los neurotransmisores. Además, los nutrientes también afectan el potencial electrofisiológico de las neuronas a través de sus efectos en la tasa metabólica.

La generación de potencial eléctrico por parte de las neuronas es un proceso altamente energético que depende de la producción adecuada de adenosín trifosfato (ATP) por parte de las mitocondrias. Por lo tanto, los nutrientes que respaldan el metabolismo oxidativo y glucolítico son especialmente demandados en el cerebro en desarrollo e incluyen glucosa, proteínas, hierro y zinc.

Otro de los factores que influye para un adecuado neurodesarrollo es la inmunidad. Durante la vida intrauterina, el desarrollo neurológico del feto está profundamente influenciado por factores sistémicos como la inmunidad materna, así como por procesos locales en la interfaz inmune materno-fetal. Desde las primeras etapas de desarrollo, el propio feto expresa una diversidad de factores inmunológicos. El sistema inmune juega un papel crítico en la fisiología normal del embarazo, y se ha observado que alteraciones en la inmunidad materna debido a infecciones durante este período están cada vez más relacionadas con una amplia gama de patologías neuropsiquiátricas que pueden manifestarse mucho más tarde en la vida posnatal.³

7.1.5 Etapas del neurodesarrollo

El neurodesarrollo es un proceso dinámico y continuo que implica la interacción entre el niño y su entorno. Esta interacción conduce a la maduración del sistema nervioso, lo que a su vez resulta en el desarrollo de funciones cerebrales y en la formación de la personalidad. El desarrollo del cerebro es un proceso altamente complejo y preciso que comienza desde muy temprano en la vida y continúa durante varios años después del nacimiento. Se identifican periodos críticos para el desarrollo cerebral normal, siendo los más importantes el período intrauterino y el primer año de vida. Durante estos periodos, el cerebro es especialmente sensible a la influencia del entorno y a la estimulación adecuada para su desarrollo óptimo.

7.1.5.1 Neurodesarrollo anatómico

El desarrollo ontogenético del sistema nervioso humano abarca desde la fertilización del óvulo hasta la vida adulta, pasando por el desarrollo embrionario, fetal y postnatal. Este proceso es extremadamente delicado y complejo, ya que su objetivo principal es establecer y mantener una serie de circuitos neuronales altamente precisos.

Cuando estos circuitos se desarrollan sin alteraciones, el individuo puede experimentar y disfrutar plenamente de diversas experiencias, como pensamientos, emociones y percepciones, así como realizar con habilidad diferentes acciones y comportamientos, como hablar, caminar y respirar, entre otros. Por esta razón, el desarrollo del sistema nervioso humano es de vital importancia. Para que estos circuitos se desarrollen de una forma correcta se requiere de una serie de procesos en el que interactúan múltiples genes, los cuales median desde la proliferación celular hasta la creación de verdaderos circuitos nerviosos. Estos circuitos llegan a ser tan complejos que se estima que un tercio del genoma humano está destinado solo para garantizar el correcto desarrollo, mantenimiento y comunicación de las estructuras nerviosas.

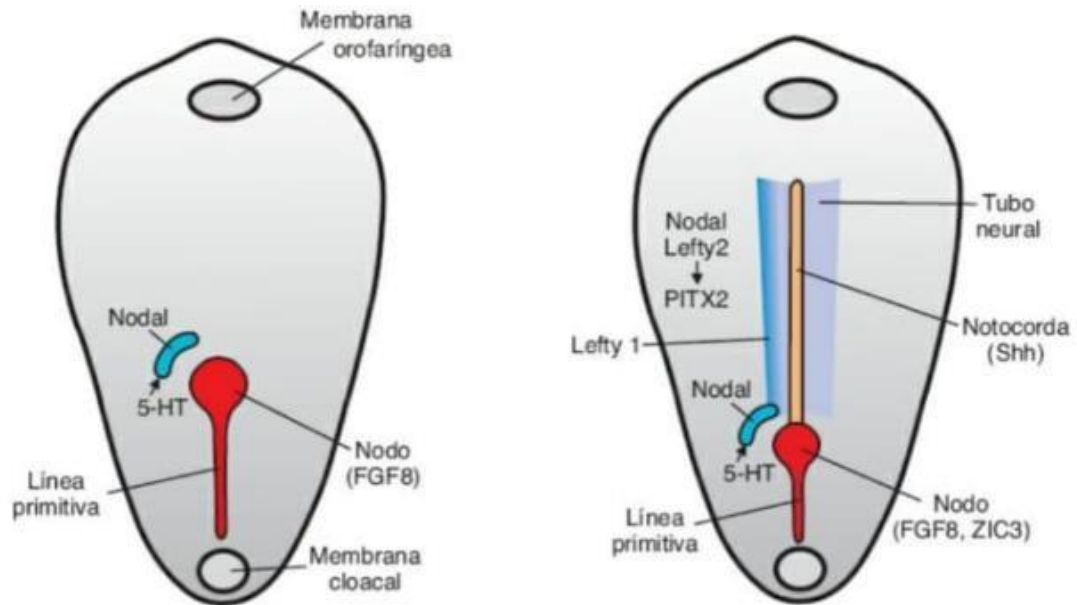
- **Proliferación**

Después de haber concluido las etapas iniciales del desarrollo embrionario, que incluyen la progénesis, la fecundación y la segmentación, en la segunda semana de gestación, el embrión se compone de una estructura simple bilaminar. Esta estructura consta de una capa superior de células epiblasticas y una capa inferior de células hipoblasticas. En esta etapa, comienza el proceso de gastrulación, durante el cual las células epiblasticas se diferencian en tres capas de células madre que darán origen directamente a los diversos tejidos y sistemas orgánicos del embrión. Mientras tanto, las células hipoblasticas se encargarán de formar las estructuras extraembrionarias, como la placenta.

Las células epiblasticas de la capa más basal darán lugar al endodermo, el cual se encargará de originar las estructuras viscerales y del sistema respiratorio. Mientras tanto, la nueva capa intermedia que se conoce como endodermo formara estructuras vasculares y osteomusculares. La capa más superficial, conocida como ectodermo, se diferenciará en ectodermo epidérmico, que dará origen a estructuras como la piel, las uñas y las glándulas sudoríparas. Además, se diferenciará en neuroectodermo, que creará las estructuras propias del sistema nervioso.

Al principio de la tercera semana, en la cara dorsal del disco embrionario, emerge una línea media de células neuroprogenitoras conocida como estría primitiva. Esta línea se extiende desde el extremo caudal hasta formar el nódulo primitivo al llegar al extremo craneal. El nódulo primitivo funciona como un centro de señalización molecular que regula las expresiones génicas de las células migratorias. De igual manera, estas células secretarán proteínas entre sí y las que permanezcan en la región media de la capa superior del epiblasto estimularán los receptores de membrana celulares, induciendo su diferenciación en células neuroprogenitoras. En este punto, se completa la etapa de gastrulación, y la zona donde se han concentrado las células neuroprogenitoras se conocerá como placa neural.

Figura. 1 Principales eventos de la gastrulación de la semana 13 y 20.



Fuente: T. Sadler, 2020

En el día 21 de gestación, aparecen dos surcos en la placa neural que contienen las células neuroprogenitoras y se expanden progresivamente hasta adquirir una disposición tubular. Es en este momento cuando se forma la primera estructura nerviosa propiamente dicha: el tubo neural. La fusión de los bordes laterales del tubo neural comienza en el centro de la estructura y se extiende lentamente hacia los extremos rostrales y caudal, formando los neuroporos anterior y posterior. Estos neuroporos se cierran aproximadamente hacia los días 25 y 27, respectivamente.

Las células de la capa en la línea media se reorganizarán hacia el centro del tubo neural, formando una cavidad que dará origen a los ventrículos cerebrales en lo que se conoce como la zona ventricular. Aquellas células que se ubiquen hacia la zona caudal conformarán el tallo cerebral y la médula espinal. Las células que se disponen en una ubicación cefálica, formarán el llamado primordio telencefálico, el cual da origen a estructuras vitales como la corteza cerebral, el bulbo olfatorio, el hipocampo, los ganglios basales y la amígdala.

El primordio telencefálico se compone totalmente de células neuroepiteliales en división. Esta estructura se conoce como el epitelio germinal, un epitelio homogéneo pseudoestratificado que se divide de manera radial, expansiva y simétrica. En este punto

es cuando se comienza a diferenciar de otras especies, mediante hallazgos anatómicos como un gran engrosamiento de su superficie telencefálica.

Con el inicio de la neurogénesis también se produce un proceso conocido como determinación, que consiste en la estabilización genotípica de las células precursoras mediante el cambio genético o los mecanismos de activación y desactivación de genes según su programación hereditaria. En estos casos, una de las células hijas permanece como futura progenitora o célula pluripotencial, mientras que la otra está destinada a diferenciarse para convertirse en una neurona o en una célula de la glía. Es en este punto donde comienzan a formarse, aunque de manera rudimentaria, todos los elementos para las estructuras corticales y subcorticales, así como las vías sinápticas.

A partir de la formación básica de las estructuras del sistema nervioso central, comienza un proceso expansivo de las estructuras nerviosas primordiales. Durante este proceso, el embrión crece desde aproximadamente 3-5 mm de longitud hasta alcanzar los 27-31 mm hacia el final de la semana 8 de gestación. Además comienzan a materializarse algunas estructuras más específicas, conocidas como vesículas cerebrales primarias. Estas son conocidas como prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo. La primera se dividirá posteriormente en telencéfalo y diencéfalo, mientras que la tercera se dividirá en metencéfalo y mielencéfalo. Estas cinco vesículas primarias dan origen a la totalidad de las estructuras del sistema nervioso central.

- **Migración**

El desarrollo cortical sigue un patrón conocido como "de adentro hacia afuera", lo que significa que las estructuras subcorticales o internas del encéfalo se forman primero, seguidas por las estructuras superficiales. Las células que se generan en las regiones proliferativas de la zona ventricular y la zona subventricular migran hacia la placa cortical siguiendo las proyecciones basales dispuestas durante la expansión radial de las células de la glía.

Se considera que las células progenitoras procedentes de la zona ventricular constituye en recurso principal para las capas basales de la corteza, mientras que las células de la zona subventricular tienden a contribuir principalmente a las capas superficiales de la corteza cerebral, existe alguna evidencia que sugiere la presencia de células de la zona subventricular en todas las capas corticales. Además, se ha observado que ciertos conjuntos genéticos, como Pax6 y Nr2e1, pueden regular la proliferación de las células progenitoras durante el establecimiento y la expansión de esta zona.

Las mutaciones en el gen Pax6 están relacionadas con una disminución de neuronas en las capas superficiales de la corteza cerebral, mientras que las capas basales permanecen relativamente normales. Por otro lado, las mutaciones en el gen Nr2e1 están asociadas con una reducción en el tamaño de la ZSV, una menor proliferación y la

aparición temprana de las capas superficiales de la neocorteza, uno o dos días antes de lo normal.

La neocorteza se encuentra dividida en distintas áreas, cada una con neuronas específicas tanto estructural como funcionalmente. Para lograr esta organización precisa, existen mecanismos moleculares, como las GTPasas de las familias Rho y Rab, que regulan la organización del citoesqueleto de las células migratorias, así como los elementos adhesivos y otros factores esenciales para una correcta estructuración neocortical durante el desarrollo embriológico.

Esta regulación se lleva a cabo mediante la expresión de proteínas como la Rac1 y Cdc42, las cuales interactúan directamente con los mecanismos de translocación nuclear, generando cambios dinámicos en la disposición de los microtúbulos y la actina citoplasmáticos. Es importante recordar que las neuronas tienen ciertos mecanismos de compensación en caso de que algunos de sus mecanismos genéticos fallen. Uno de estos mecanismos es la plasticidad celular, que se define como la capacidad de las células para atravesar los límites entre linajes celulares en condiciones microambientales adecuadas.

- **Diferenciación y maduración**

La completa maduración neuronal requiere una especialización celular total, conexiones nerviosas definitivas y refuerzos mecánicos tisulares suficientes, un proceso que se extiende desde las últimas semanas prenatales hasta los primeros años de vida para la mayoría de las especies; incluso, este proceso se observa en la vida adulta humana. La diferenciación celular es un proceso en el cual las células precursoras, siguiendo los patrones determinados genéticamente, experimentan un verdadero cambio fenotípico hacia tipos celulares específicos o especializados.

Durante este período, también ocurre una verdadera interconexión funcional de los diversos circuitos neuronales preformados durante la migración, como es necesario para la integración de las neuronas gabaérgicas con las glutamatérgicas. Se estima que, tras la semana 34 de gestación, el cerebro fetal humano está conectando alrededor de 40,000 uniones sinápticas nuevas por segundo.

Las células neuroepiteliales son heterogéneas y parecen tener cierta restricción en cuanto a la cantidad y variedad de células hijas en las que pueden proliferar. Conforme avanza el desarrollo cortical, la piscina celular de la zona ventricular y la zona subventricular comienza a reducirse gradualmente, presentando cambios como la pérdida de polaridad apical-basal, que indican la transición de un estado proliferativo a uno neurogénico.

- **Mielinización**

Es un proceso necesario para garantizar tanto el aporte energético como el metabolismo neuronal y esta realiza de forma conjunta con la proliferación y la diferenciación de los oligodendrocitos. La mielinización de la sustancia blanca comienza uno o dos meses antes del nacimiento y continúa hasta los nueve meses después del nacimiento. Este proceso sigue un patrón de desarrollo que coincide con la maduración de los circuitos funcionales. Las fibras nerviosas se mielinizan en un patrón que va de posterior a anterior, lo que significa que primero se mielinizan las fibras de las áreas sensitivas, luego las motoras y finalmente las asociativas.

La mielinización es una etapa crucial ya que la mielina es una capa protectora la cual tiene como función aumentar la velocidad de transmisión de los impulsos nerviosos, aislar eléctricamente los axones, evitando la pérdida de señales, así como también facilitar la comunicación eficiente entre las neuronas. La cual es producida por dos tipos de células los oligodendrocitos en el sistema nervioso central y por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. ^{4,5}

7.1.5.2 Neurodesarrollo de la anatomía motora

El desarrollo motor es un proceso fundamental en el crecimiento humano, que implica la adquisición progresiva de habilidades motoras que permiten el control postural, el desplazamiento y la destreza manual. Este proceso está influenciado por una variedad de factores, tanto internos como externos. Internamente, el desarrollo motor está influenciado por factores genéticos y neurohormonales, que establecen las bases estructurales y funcionales del sistema nervioso central y periférico. Estos factores determinan la predisposición individual a ciertos patrones de desarrollo motor.

Externamente, el entorno y el medioambiente juegan un papel crucial en el desarrollo motor. Factores como la nutrición, el estado de salud, los factores psicológicos y socioeconómicos influyen en la calidad y la velocidad del desarrollo motor. Por ejemplo, una buena nutrición proporciona los nutrientes necesarios para el crecimiento y la función muscular, mientras que factores psicológicos, como la motivación y la autoconfianza, pueden influir en la disposición de un individuo para participar en actividades motoras y practicar habilidades nuevas.

Además, el control postural, que es fundamental para el desarrollo motor, surge de una compleja interacción entre el sistema musculoesquelético y nervioso, conocido como sistema de control postural. Este sistema coordina la actividad muscular y la

retroalimentación sensorial para mantener el equilibrio y la postura en diversas situaciones y actividades motoras.

El desarrollo motor grueso y fino son dos aspectos importantes del desarrollo motor en los niños. El desarrollo motor grueso se refiere a los cambios en la posición del cuerpo y la capacidad de controlarlo para mantener el equilibrio, la postura y realizar movimientos grandes. Este tipo de desarrollo implica habilidades como controlar la cabeza, sentarse sin apoyo, gatear, caminar, saltar, correr y subir escaleras. Estas habilidades se desarrollan en un patrón cefalocaudal, es decir, desde la cabeza hacia abajo.

El desarrollo motor fino se refiere a la habilidad de utilizar partes específicas del cuerpo, como las manos y los dedos, con precisión y coordinación. Este tipo de desarrollo implica la capacidad de realizar movimientos delicados y precisos, como agarrar objetos pequeños, manipular juguetes, abotonar ropa, escribir, dibujar y realizar actividades que requieren coordinación óculo-manual.

Ambos tipos de desarrollo motor son importantes para el funcionamiento diario y la participación en actividades físicas, sociales y educativas. Un adecuado desarrollo motor grueso y fino proporciona la base para el desarrollo de habilidades más complejas en áreas como la coordinación, la destreza y la autonomía en la vida cotidiana. Promover un ambiente enriquecido y oportunidades de práctica es fundamental para estimular y apoyar el desarrollo motor óptimo en los niños.

Tabla 2. Hitos del desarrollo motor del niño

Edad	Motor Grueso	Motor fino
3 meses	Control cefálico	Coge objetos en línea media
6 meses	Se mantiene sentado	Transfiere de una mano a otra
9 meses	Se sienta por si solo y gatea	Pinza gruesa o inmadura
12 meses	Camina	Pinza fina o madura
18 meses	Sube escalera	Torres de dos o tres cubos
24 meses	Baja escaleras y corre	
24-36 meses	Salta en dos pies	
36-48 meses	Salta en un pie	Ata pasadores

Fuente: Elaboración propia, 2024.

7.1.5.3 Neurodesarrollo del lenguaje y del conocimiento de entorno

El lenguaje es una herramienta fundamental para la comunicación humana, tanto en contextos culturales como sociales. Utilizando símbolos y signos adquiridos, permite a las personas transmitir emociones, pensamientos e ideas a otros individuos en diferentes momentos y lugares. Desde los primeros meses de vida de vida se muestran las primeras señales de comunicación cuando los bebés aprenden que con el llanto se puede obtener alimentación y consuelo.

El lenguaje oral, en particular, es el medio principal, y a veces el único, a través del cual se comparte información y cultura en una sociedad. El hecho de poder comunicarse oralmente no solo permite la transmisión de conocimientos y valores, sino que también desempeña un papel crucial en la identificación con un grupo social determinado. Las personas comparten un lenguaje común que refleja su pertenencia a una comunidad específica y les permite interactuar y relacionarse entre sí de manera efectiva.

El lenguaje oral no solo es una herramienta de comunicación, sino también un componente esencial de la identidad cultural y social de las personas. Su dominio y uso adecuado son fundamentales para la participación activa en la sociedad y la integración en grupos sociales diversos. En el desarrollo del niño, se pueden identificar distintas formas de lenguaje, cada una con características específicas:

- **Lenguaje gestual**

Esta forma de lenguaje se desarrolla en los primeros meses de vida del bebé, desde el nacimiento hasta aproximadamente los 12 meses de edad. El desarrollo del lenguaje gestual ocurre espontáneamente y este consiste en la comunicación a través de gestos, expresiones faciales y movimientos manuales. El bebé utiliza estos gestos para expresar sus necesidades, emociones y deseos, y para interactuar con su entorno. La recepción de este tipo de lenguaje se realiza a través de la vía visual, observando los gestos y expresiones de los demás. Este aprendizaje se da en el momento en que él bebe tiene la necesidad de comunicarse, acompañado de un gran desarrollo cognitivo y donde la habilidad gestual aparece más tempranamente al desarrollo de habilidades verbales.

- **Lenguaje verbal**

A partir del primer año de vida y hasta los cinco años aproximadamente, los niños comienzan a desarrollar el lenguaje verbal. Esta forma de lenguaje implica la comunicación a través del habla, utilizando palabras y frases para expresar ideas,

pensamientos y emociones. La recepción del lenguaje verbal se realiza principalmente a través de la vía auditiva, escuchando las palabras y sonidos que emiten los demás.

En cuanto a la adquisición del lenguaje, se distingue inicialmente una etapa preverbal, que abarca los primeros 10 a 12 meses de vida del bebé. En esta etapa, el bebé emite sonidos onomatopéyicos y realiza vocalizaciones sin que estas estén necesariamente asociadas con palabras o significados específicos. Algunos autores se refieren a esta etapa como la etapa del nivel fónico puro, ya que el bebé está explorando los sonidos que puede producir con su aparato vocal, pero aún no ha comenzado a utilizar palabras con significado.

Esta etapa pre-verbal es fundamental en el desarrollo del lenguaje, ya que sienta las bases para la adquisición posterior del habla y el lenguaje verbal. Durante este período, el bebé está expuesto al lenguaje hablado por parte de sus cuidadores y comienza a familiarizarse con los sonidos del habla de su entorno. Este proceso es crucial para el desarrollo posterior del habla y el lenguaje. En esta etapa la comunicación que se establece con el entorno es de tipo afectivo y gestual. Debe de recibir una estimulación constante por la madre en la que el gesto debe acompañar siempre a las palabras.

Para que el niño adquiera el lenguaje de manera adecuada, es necesario que sus órganos relacionados con la producción del habla estén íntegros y funcionando correctamente. Esto incluye los pulmones, los músculos respiratorios, la laringe, las cuerdas vocales, la faringe, la boca, las fosas nasales, el paladar, la lengua, las mandíbulas, los labios y los dientes, que todos contribuyen de alguna manera a la producción de sonidos y a la articulación del habla.

La etapa lingüística inicia luego de la primera palabra, a la cual se le otorga una gran importancia ya que es el anuncio del lenguaje. Se ha estimado que el 90 por ciento de los niños dicen sus primeras palabras a los 15 meses de vida. Las primeras expresiones serán simples con un significado expresivo. Entre los 13 meses se emiten frases de una sola palabra o con elementos con varios significados. A los 15 meses tendremos un repertorio de 5 a 10 palabras y a los 18 meses tendremos un vocabulario mayor a 50 palabras las cuales se inician a combinar entre sí.

Hacia los 2 años posee un vocabulario de 300 palabras, a esta edad surge la función simbólica dando lugar a la inteligencia representacional. Con la función simbólica tiene la capacidad de representar mentalmente las cosas y evocarlas sin la necesidad de que estén presentes. Esta capacidad simbólica permite al niño explorar e incrementar su lenguaje verbal. A partir de los 2 años se tiene un incremento por rápido del vocabulario llegando a tener a los 3 años hasta 1000 palabras.

La falta de comprensión de la secuencia de desarrollo social y lingüístico conlleva a menudo a que muchos niños con retrasos en estas áreas no sean derivados hasta después de los dos años de edad, lo que resulta en la pérdida del período crítico para el desarrollo social, auditivo y del habla, que abarca desde los 6 hasta los 24 meses de edad.

- **Lenguaje escrito**

Esta forma de lenguaje se desarrolla más tarde, generalmente a partir de los cinco años de edad o incluso más tarde, cuando los niños comienzan a aprender a leer y escribir. Implica la comunicación a través de la lectura y la escritura, utilizando letras, palabras y textos para transmitir información y expresar ideas. La recepción del lenguaje escrito se realiza a través de la vía visual, leyendo y procesando la información escrita. Estas distintas formas de lenguaje se van desarrollando de manera progresiva a lo largo de la infancia, y son fundamentales para la comunicación y el desarrollo cognitivo y social del niño.

La hipótesis de que el lenguaje surgió de la evolución conjunta de los gestos y la vocalización sugiere que estas dos formas de comunicación podrían haber evolucionado juntas, influyéndose mutuamente en el desarrollo del lenguaje humano. Esta teoría también podría explicar la correlación entre la dominancia manual y el lenguaje verbal y de signos, ya que ambas habilidades están relacionadas con áreas específicas del hemisferio izquierdo del cerebro en la mayoría de las personas.

El progreso del lenguaje está condicionado por una combinación de diversos elementos, incluyendo las conexiones emocionales e intelectuales del niño, su necesidad de sentirse seguro emocionalmente y estimulado lingüísticamente. Además, la personalidad tanto del niño como de los adultos que lo rodean, la maduración biológica de sistemas como el nervioso, auditivo y fonadora, junto con la inteligencia, y los procesos de aprendizaje individuales, desempeñan un papel crucial.

El lenguaje escrito inicia con la etapa logográfica, en la que el niño inicia a mostrar interés en el universo escrito, se caracteriza por el reconocimiento de algunas configuraciones gráficas y por el establecimiento de relaciones entre el lenguaje escrito y el oral. Durante esta etapa se aprende a identificar algunas letras como su nombre y de dibujos animados. Luego pasara a la etapa alfabética la cual tienen como característica fundamental la adquisición de la concepción fonológica que hará posible la descodificación de los signos escritos. Lo que supone poder fusionar fonemas presentados separadamente para construir un significado y aprender que las letras representan un sonido.

Tabla 3. Desarrollo del lenguaje por edades

Edad	Lenguaje receptivo	Lenguaje expresivo
0-6 meses	Modifica la succión al cambio de sonidos. Despierta antes ruidos.	Sonrisa social (2 meses) Vocalizaciones (3 meses)
6 meses	Gira la cabeza hacia el origen del sonido.	Emisión de vocales abiertas y consonantes. Ríe fuerte.
12 meses	Presta atención a su nombre. Comprende la palabra no.	Emisiones fonéticas bisilábicas. Primeras palabras. Imita sonidos y juegos. Señala con el índice.
18 meses	Cumple órdenes verbales simples.	Oraciones de 2 palabras. Desarrolla patrones de entonación.
2 años	Cumple órdenes verbales complejas. Identifica todos los objetos comunes.	Oraciones de más de 2 palabras. Usa su nombre.
4 años	Comprende las acciones. Conoce la función de objetos.	Denomina imágenes en libros o dibujos. Cuenta hasta 10.
6 años	Cumple ordenes de todo tipo de complejidad	Emite todos los sonidos correctamente.

Fuente: Elaboración propia, 2024

7.1.5.4 Neurodesarrollo sensorial

El desarrollo sensorial constituye el fundamento del desarrollo cognitivo y motor, ya que nos permite interactuar con nuestro entorno. Este proceso implica la recepción de información a través de receptores sensoriales, como los visuales, auditivos y táctiles. Esta información se convierte en sensaciones que luego interpretamos mediante la percepción. Posteriormente, expresamos esta información a través de respuestas como el llanto, la sonrisa o la manifestación de emociones, lo que nos permite relacionarnos con el mundo que nos rodea, tanto externo como interno. La ausencia de estímulos o experiencias sensoriales, ya sea debido a carencias socio-familiares o a enfermedades

neurológicas, puede afectar el desarrollo en diversas áreas, como la motora, emocional, mental, afectiva y social.

Desde las etapas tempranas del desarrollo prenatal, el feto recibe una variedad de estímulos tanto del entorno interno como del externo. Durante este período, el feto puede percibir cambios en la luz y la oscuridad, escuchar sonidos y voces, sentir la temperatura del útero y comenzar a desarrollar el sentido del olfato y el gusto al experimentar el sabor del líquido amniótico que ingiere.

- **Visual**

El sistema visual es crucial para la percepción del mundo exterior. Al nacer, la retina, donde residen los conos y bastones, está completamente desarrollada, permitiendo la percepción de la luz. Sin embargo, el cristalino aún no está maduro, lo que limita el enfoque visual. Aunque los recién nacidos suelen mantener los ojos cerrados la mayor parte del tiempo, tienden a fruncir los párpados ante la presencia de una luz brillante. Aunque su visión de colores es limitada, perciben una gama de grises y distinguen luz, sombras y movimientos. Durante el primer mes, mejoran su agudeza visual, enfocando nítidamente a una distancia de 25 a 30 centímetros, la distancia típica entre el pecho de la madre y su rostro.

A partir del segundo mes, los bebés fijan la mirada, siguen objetos en movimiento y comienzan a establecer la convergencia ocular. Sin embargo, aún no distinguen colores y se limitan a percibir contrastes en blanco y negro. Al tercer mes, desplazan la mirada entre objetos y pueden reconocer el color rojo. Mueven la cabeza hacia estímulos interesantes y muestran curiosidad por su propio cuerpo y objetos cercanos. Hacia el cuarto mes, son capaces de ver objetos a diferentes distancias y perciben detalles pequeños, alcanzando una capacidad visual similar a la de un adulto. Durante estos primeros meses, los bebés tienen dificultades para reconocer objetos e interpretar mensajes, por lo que la estimulación sensorial repetida es crucial para su desarrollo.

- **Auditivo**

El sistema auditivo desempeña un papel fundamental en el desarrollo del lenguaje. Los estímulos sonoros son recibidos a través del conducto auditivo externo, se transmiten al oído interno y son luego procesados en la corteza cerebral del lóbulo temporal, donde se genera una respuesta. Desde el nacimiento, el bebé reacciona a la intensidad de los sonidos, mostrando reflejos de sobresalto, incluso antes de su nacimiento. Aunque no pueda localizar la fuente del sonido ni dirigir su cabeza hacia ella, muestra preferencia por la voz humana.

Hacia el segundo mes, el bebé comienza a identificar mejor la fuente de los sonidos y a mostrar interés por las voces familiares. A los tres meses, empieza a girar la cabeza hacia el sonido y a distinguir entre la voz humana y otros sonidos. En el cuarto mes, su capacidad auditiva se agudiza y madura, permitiéndole identificar y localizar con precisión la dirección del sonido.

- **Tacto, gusto y olfato**

El sentido del tacto se desarrolla tempranamente, incluso desde las etapas iniciales de la gestación. Se va perfeccionando gradualmente, comenzando a detectar sensaciones en áreas específicas como la boca, para luego extenderse al rostro, pies, tronco y, finalmente, a todo el cuerpo hacia la semana veinte. Este sentido no solo contribuye al desarrollo de los reflejos primarios, sino que también envía información a la corteza cerebral y al cerebelo a través de receptores en músculos, tendones, articulaciones y el aparato vestibular.

Esta información es crucial para percibir el tono muscular, los movimientos, la postura corporal y la orientación espacial, aspectos fundamentales para el desarrollo del equilibrio. Desde el útero, las papilas gustativas comienzan a funcionar, permitiendo al bebé distinguir sabores dulces de los ácidos y amargos al nacer, mostrando preferencia por lo dulce. A los cuatro meses, el bebé puede tolerar sabores salados, principalmente utilizando el sentido del olfato.

Además, el recién nacido ya tiene un sentido del olfato desarrollado, lo que le permite discernir entre olores agradables y desagradables, mostrando preferencia por los olores familiares, como el de la madre. Las bases del desarrollo sensorial están presentes en el cerebro desde antes del nacimiento, pero es esencial perfeccionarlas mediante experiencias sensoriales durante los primeros meses de vida para establecer conexiones neuronales. Detectar cualquier deficiencia sensorial en esta etapa es una tarea crucial para los pediatras. ^{4, 5}

7.1.6 Atención.

El desarrollo de la atención es esencial para el de otros procesos cognitivos así mismo es un indicador para predecir el nivel cognitivo en la niñez. Se ha comprobado que ha mayor atención mejor es la ejecución de las tareas cognitivas. La atención es el factor que permite la entrada de información, mantener y retener los datos e iniciar el procesamiento de esta. Por lo tanto, la atención se considera un componente esencial que media en todas las actividades cognitivas, ya que es responsable de integrar de manera sistemática la información perceptual en nuestra conciencia.

La atención no es un proceso único, sino más bien un conjunto de diversos mecanismos que operan de manera coordinada. Se compone de un sistema complejo de subprocesos específicos que incluyen la percepción selectiva y dirigida, el interés por estímulos particulares, así como el esfuerzo y la concentración en una tarea específica para realizarla de manera óptima.

La capacidad de prestar atención nos habilita para dirigir los sentidos hacia información específica y concentrar selectivamente la conciencia, filtrando y descartando la información que no es relevante para la tarea que se realiza. También permite manejar la competencia entre distintos estímulos para procesarlos de manera simultánea, coordinar las respuestas temporales adecuadas, controlar nuestra conducta y mejorar la percepción, la memoria y el aprendizaje.

7.1.6.1 Bases neuronales de la atención

La atención es una función que implica ambos hemisferios cerebrales, cada uno parece tener especializaciones funcionales distintas. El hemisferio izquierdo un control unilateral y el hemisferio derecho ejerce un control bilateral. El hemisferio derecho además de regular el sistema de memoria sostenida y mantener el estado de alerta desempeña un papel importante en la regulación de la corteza frontal y sus conexiones con el estrado; se ha observado que el hemisferio derecho está capacitado para regular la atención selectiva.

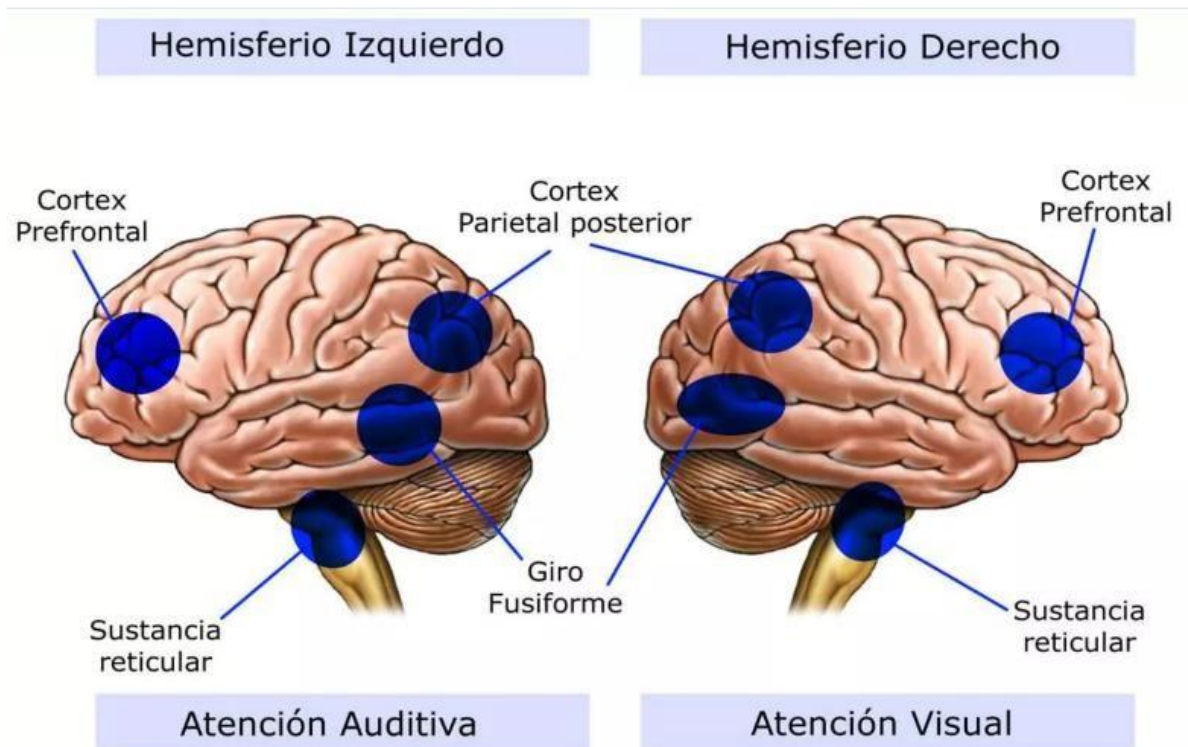
La corteza prefrontal desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la atención, debido a sus conexiones con el estriado y a las entradas que recibe de otros importantes núcleos del tronco cerebral. Estos incluyen el área tegmental ventral, que es una fuente de transmisión dopaminérgica, el locus coeruleus, donde se originan las vías de transmisión noradrenérgica, el núcleo dorsal del rafe, donde se originan las vías serotoninérgicas, y el núcleo basal de Meynert, de donde parten las vías de proyección colinérgica.

La corteza prefrontal desempeña diversas funciones cognitivas y ejecutivas, y juega un papel esencial en el control voluntario de la atención, siendo una etapa final tanto filogenética como ontogenética de corticalización. Esto permite que la atención involuntaria en los niños se transforme gradualmente en atención controlada y voluntaria durante su desarrollo. La corteza prefrontal presenta conexiones tanto córtico-corticales, que integran información multimodal, como córtico-subcorticales y límbicas.

Entre las funciones que desempeña destacan la capacidad de priorizar estímulos, referenciar representaciones internas, regular adecuadamente el nivel de activación,

monitorizar la secuencia temporal de eventos, formular conceptos abstractos y llevar a cabo otras funciones ejecutivas.

Figura 2. Bases neuronales implicadas en la atención



Fuente: P. Flores, 2020.

7.1.6.2 Redes atencionales

El sistema cognitivo cuenta con redes neuronales que desarrollan distintas funciones atencionales para afrontar la complejidad de los estímulos del medio ambiente y adaptar nuestro comportamiento a la naturaleza y exigencia de múltiples situaciones a las que nos vemos enfrentados día a día. Las redes atencionales conforman un sistema de estructuras cerebrales específicas conectadas y sincronizadas entre sí que nos permiten orientarnos, alertarnos ante algunas señales, sostener la atención, seleccionar y controlar ciertos estímulos.

El modelo de las redes atencionales postula la existencia de 3 redes atencionales que son la red de alerta, red de atención y red ejecutiva, cada una de estas tiene su función y bases neurológicas diferentes, pero a su vez se encuentran interrelacionadas.

La red de alerta se encarga de la adquisición del estado de alerta, la red de orientación se encarga de orientarnos espacialmente hacia el estímulo y la red ejecutiva tiene la función de monitorización, resolución de conflictos y autorregulación.

- **Red de alerta**

Es la primera red en madurar principalmente en los primeros meses de vida, en menores de 3 meses la atención se iniciará a través de eventos exógenos en una estructura subcortical, el tronco del cerebro, con 4 vías ascendentes hacia áreas neurocorticales asociadas a las funciones atencionales. Es la responsable de la adquisición y el mantenimiento del estado de alerta. Esta red se encuentra anatómicamente en el locus coeruleus.

La vía más conocida implicada en el mantenimiento y ajuste de las diferentes fases de alerta general es a través de las proyecciones de norepinefrina desde el locus coeruleus hacia el córtex. Se sugiere que este mecanismo puede favorecer la conducta adaptativa al dirigir la atención hacia estímulos motivacionalmente relevantes y evitar distracciones. Esta red atencional facilita respuestas de orientación automáticas, estableciendo una conexión entre el niño y su entorno.

En los recién nacidos, la duración del estado de alerta en el ciclo de 24 horas es limitada en comparación con el sueño (75% de sueño y menos del 20% de alerta), pero en pocas semanas se producen cambios drásticos. Alrededor de la semana 15 postnatal, los períodos de alerta se consolidan y se ajustan bastante bien al ciclo de oscuridad-luz, lo que comúnmente se observa en cómo el niño logra y probablemente mantiene períodos más prolongados de alerta.

- **Red de orientación**

Alrededor de los 4 meses de edad, emerge un segundo conjunto de circuitos atencionales que se encargan de orientar la atención de una ubicación a otra y de ajustar la escala o la amplitud de la atención. Este sistema, conocido como la red de orientación, se distribuye a través del lóbulo parietal posterior, el colículo superior del cerebro medio y el núcleo pulvinar del tálamo. Su funcionamiento se puede entender mejor en términos de operaciones que permiten a la atención "desengancharse" de una localización, "moverse" hacia otra nueva localización, y "engancharse" o potenciar esa localización, respectivamente.

Cuando esta red está implicada en una localización particular, la amplitud de la atención también puede reducirse para proporcionar más detalles de las características

locales, o por el contrario, puede ampliarse para proporcionar una cobertura más amplia de la información global. Con el desarrollo de las conexiones entre el colículo superior y el córtex parietal posterior alrededor de los 4 meses de edad, los niños adquieren una mayor capacidad para desviar su atención de estímulos a los que se han acostumbrado.

Si bien la red de orientación proporciona las coordenadas espaciales de los objetos, las propiedades visuales de los estímulos, como la forma o el color, son percibidas a través de una vía que se extiende desde el córtex occipital, a través de áreas visuales de orden superior en el córtex temporal inferior posterior, hasta el córtex temporal inferior.

- **Red atencional ejecutiva**

Durante el primer año de vida, se hace evidente la presencia de la atención visual endógena, la cual depende del córtex frontal y sus circuitos ubicados en la región del cíngulo anterior. Esta red atencional ejecutiva se considera un sistema responsable de regular la red atencional de orientación y controlar la atención al lenguaje. Esta red permite la atención endógena e implica dos aspectos fundamentales: en primer lugar, la dirección de la atención aparentemente voluntaria según las tareas en las que el individuo se involucra; y en segundo lugar, la habilidad para inhibir la atención o "mantener" la atención en el estímulo, evento o tarea que se está realizando. Por lo tanto es una red de control de lo cognitivo y lo emocional.

Aunque existen argumentos que sugieren la presencia de algunas formas rudimentarias de atención visual endógena desde el nacimiento, hay un amplio respaldo para afirmar que estas funciones aparecen y experimentan cambios significativos durante la última parte del primer año de vida y más tarde.^{6, 7}

7.1.7 Memoria.

La memoria, como un proceso cortical multidimensional, actúa como el mediador del lenguaje al integrar pensamientos, impresiones y experiencias. Es el componente principal del pensamiento y el aprendizaje. Durante el desarrollo infantil, se desarrollan diferentes tipos de memoria, y parece que no se incrementa la capacidad de almacenamiento de cada memoria, sino que probablemente se produce un aumento en el número de neuronas que participan en el proceso de memorización.

Dentro de las fases de la memoria se menciona a la codificación el cual consisten en transformar la información en un formato que pueda ser almacenado; el almacenamiento en el cual se realiza el mantenimiento de la información codificada a lo largo del tiempo y por último la fase de recuperación la cual consiste en el acceso y uso de la información almacenada cuando sea necesario. La memoria es un proceso

complejo y fascinante que involucra diferentes áreas del cerebro, como el hipocampo y la corteza prefrontal.

7.1.7.1 Tipos de memoria

- **Memoria sensorial**

Esta memoria se desarrolla desde una edad temprana y está estrechamente relacionada con las experiencias que el niño experimenta. Tiene una duración muy corta y es útil para que el niño se oriente en diferentes lugares. La información almacenada en esta memoria adquiere un matiz emocional asignado por la amígdala; si la información sensorial es significativa, se transfiere a áreas de asociación que elaboran conocimientos, conceptos abstractos o ideas que están impregnadas de emoción.

Es la capacidad de retener información de los sentidos como la vista, el oído, tacto, olfato y gusto, durante un breve período de tiempo, generalmente menos de un segundo. Este tipo de memoria actúa como un puente entre la percepción sensorial y la memoria a corto plazo permitiendo que el cerebro procese y reconozca la información antes de que se desvanezca. Se divide en dos tipos: Memoria icónica la cual está relacionada a información visual y la memoria ecoica relacionada a información auditiva.

- **Memoria a corto plazo**

Esta memoria es de alcance temporal y se construye a partir de las experiencias vividas. Además, sirve como un marcador de desarrollo. Por ejemplo, un niño en edad preescolar posee una memoria a corto plazo de aproximadamente 3 unidades, las cuales sustentarán su aprendizaje académico. Puede retener información en su mente por alrededor de 5 segundos. La repetición y recirculación de la información facilitarán que esta pase a formar parte de su memoria a largo plazo y de sus conocimientos previos.

Es un sistema de almacenamiento temporal y de capacidad limitada que nos permite retener una pequeña cantidad de información durante un breve período de tiempo. Dentro de sus características se mencionan: capacidad limitada, duración breve, función de puente con la memoria a largo plazo y memoria de trabajo ya que se utiliza para procesar y manipular información temporalmente. Este tipo de memoria es esencial para muchas actividades cotidianas, desde mantener una conversación hasta realizar tareas complejas.

- **Memoria a largo plazo**

La memoria a largo plazo es un tipo de almacenamiento permanente, y si la información está debidamente organizada, codificada y repetida, no se pierde fácilmente. Este tipo de memoria contiene varios tipos de memoria, incluyendo la memoria episódica, que almacena experiencias personales específicas, la memoria declarativa o semántica, que almacena conocimientos factuales y conceptuales y la memoria procedimental, que almacena habilidades y procedimientos aprendidos.

La memoria episódica es característica de la etapa infantil se refiere a la codificación, almacenamiento y recuperación de hechos de la vida diaria, con un énfasis en eventos específicos y cotidianos. Esta memoria suele tener un código temporal y espacial, y es común que los niños recuerden los eventos del día en lugar de conceptos o procesos abstractos. Por otro lado, la memoria semántica o declarativa utiliza un código verbal y se asocia con la maduración del lóbulo temporal, el hipocampo y el lóbulo frontal. El hipocampo comienza a desarrollarse alrededor del tercer mes de gestación, y su crecimiento continúa lentamente hasta los 4 años.

La consolidación de las huellas mnémicas en esta memoria es un proceso interactivo que está relacionado con la madurez del hipocampo y otras estructuras corticales. En cuanto a la memoria procedimental, utiliza un código motor y almacena pasos, procesos y secuencias de acciones. Actividades que requieren pasos específicos, como formar una fila en el centro educativo, fomentan el desarrollo de esta memoria.

Durante la infancia, la memoria procedimental se desarrolla mediante la participación en actividades y la adquisición de independencia personal. A nivel cognitivo, la memoria procedimental promueve el pensamiento organizado en pasos y etapas, lo que es crucial para mantener la atención enfocada en las tareas. ⁵

7.2 CAPITULO II HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

7.2.1 Historia.

Es una enfermedad que se conoce desde el siglo XVIII en donde se utilizaba el término cretino para designar a los niños hipotiroideos de los Alpes. También se referían a los cristianos de la región alpina de Saboya, quienes padecían de una ausencia anatómica o funcional de la glándula tiroidea, lo que ocasionaba una deficiencia de hormonas tiroideas, la cual se caracterizada por retraso mental y enanismo.

A fines del siglo XIX, Sir William Osler describió los síntomas clínicos de una enfermedad y notó cómo la administración de extracto tiroideo impactaba en la estatura y apariencia de los pacientes afectados. Sin embargo, también observó que el daño neurológico severo en estos pacientes era irreversible incluso después de iniciar el tratamiento. Esto destacó la importancia irremplazable de las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso durante su ventana crítica, lo cual es crucial para alcanzar la normalidad en el individuo.

Las consecuencias devastadoras de la enfermedad sin tratar han condenado a miles de niños y sus familias a una vida excluida de la sociedad. A partir de la década de 1960, la implementación de la detección neonatal, facilitada por el revolucionario descubrimiento de Guthrie sobre la utilidad del papel de filtro para medir metabolitos, permitió la colaboración coordinada entre la ciencia y la salud pública para mejorar la calidad de vida de los individuos afectados y sus familias. ⁸

7.2.2 Epidemiología

En los Estados Unidos de América del Norte, se realiza un tamizaje anual para el hipotiroidismo congénito en aproximadamente 4,000,000 de recién nacidos, de los cuales se diagnostica y trata el HC primario en 1,000 casos. El hipotiroidismo congénito es esporádico en más del 85% de los casos, mientras que en el resto es de naturaleza hereditaria, generalmente transmitido de manera autosómica recesiva y causado por mutaciones en genes clave relacionados con la síntesis de hormonas tiroideas, la dishormonogénesis o la resistencia a la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos blanco.

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito son primarios, lo que significa que se deben a una anomalía estructural o funcional de la glándula tiroides. Por otro lado, el hipotiroidismo congénito central, causado por alteraciones a nivel de la hipófisis o el hipotálamo, representa menos del 5% de los casos.

La incidencia del hipotiroidismo congénito primario oscila entre 1/2,000 y 1/3,000, mientras que la incidencia máxima notificada de HC central es de 1/16,000. A partir de la implementación de tamizajes metabólicos neonatales se detectó un incremento en la epidemiología del hipotiroidismo congénito. Se enfatiza la importancia de priorizar la detección del HC primario, desde formas leves hasta graves, mediante la medición de la hormona estimulante del tiroides. Se recomienda también considerar la detección del hipotiroidismo central utilizando tiroxina total o T4 libre.

A nivel mundial, la incidencia del HC varía considerablemente, desde uno en 3,000 a 4,000 recién nacidos, con una proporción de 2:1 en favor del sexo femenino. Sin

embargo, en México se ha reportado una incidencia mayor, de 1 en 1,950 recién nacidos vivos. En México, se calcula que el 57% de los casos de hipotiroidismo congénito se atribuyen a ectopia tiroidea, el 36% a agenesia tiroidea, el 7% a dishormonogénesis y el 5% a hipoplasia tiroidea.^{9, 10}

7.2.3 Embriología.

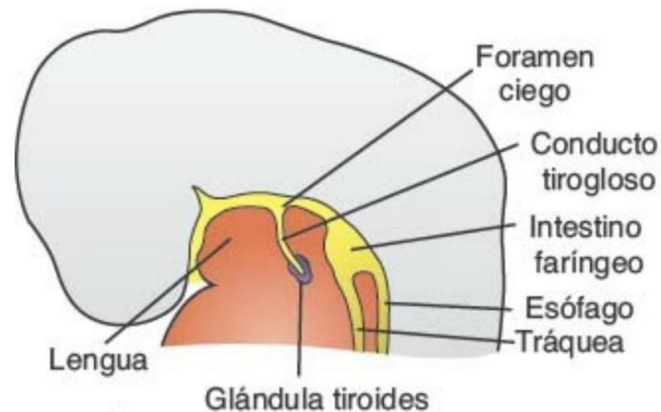
El desarrollo de la glándula tiroides inicia entre la tercera y cuarta semana de gestación, es la primera glándula endocrina en emerger durante el proceso embriológico. Los cuatro factores de transcripción de genes: Hhex, TITF-1 (Nkx2-1), TTF-2 (Foxe1) y PAX-8 son los esenciales para la maduración y la diferenciación tiroidea.

La tiroides se origina a partir de un engrosamiento endodérmico del piso de la lengua en el sitio del foramen ciego, ubicado en el cruce de la línea media con el sulcus terminalis, que divide la lengua en dos tercios anteriores y un tercio posterior. Esta situación puede dar lugar a la presencia de tejido tiroideo normal en la base de la lengua, conocido como tiroides lingual, que surge como resultado de una anomalía embriológica en el descenso de la glándula.

A partir del engrosamiento surge el primordio de la tiroides a medida que el embrión y la lengua crecen, la glándula tiroidea en desarrollo desciende hacia el cuello y pasa por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos en desarrollo. Durante un tiempo la lengua está conectada a la tiroides a través de un tubo estrecho del conducto tirogloso. La persistencia de restos de esta estructura se conoce como "conducto tirogloso persistente" y puede dar lugar al desarrollo de un "quiste del conducto tirogloso". Durante el descenso, alrededor de la quinta semana, la parte superior del conducto se degenera, pero un fragmento puede permanecer y formar el lóbulo piramidal, presente en hasta un 80% de las personas.

Hacia la novena semana de gestación, las células endodérmicas se diferencian en láminas de células que se organizan en folículos y adquieren la capacidad de producir tiroglobulina. Para la decimocuarta semana, los folículos están bien desarrollados y están revestidos por células foliculares que contienen coloide en su luz. Los primordios laterales de la tiroides se originan a partir del cuerpo último branquial (CUB), que aparece como un pequeño saco de la cuarta bolsa faríngea durante la quinta semana de desarrollo embrionario. De esta cuarta bolsa faríngea también se originan las paratiroides superiores, que junto con células del CUB se desprenden de la pared de las bolsas faríngeas y comienzan su migración medio caudal.

Figura 3. Primordio tiroideo



Fuente: T. Sandler, 2020.

Las paratiroides se adhieren a la superficie dorsal de la tiroides, mientras que las células del CUB se incorporan a los lóbulos laterales de la tiroides y se dispersan a través del intersticio superior y medio. Estas células del CUB dan origen a las células C (parafoliculares) y a los cuerpos sólidos. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que las células C pueden tener un origen endodérmico. Las células C se distribuyen principalmente en la parte superior de los lóbulos laterales de la tiroides y están ausentes en la zona del istmo. El tejido tiroideo ectópico puede aparecer en cualquier punto a lo largo del recorrido del descenso de la tiroides. ¹¹

7.2.4 Anatomía.

La glándula tiroides posee una forma de mariposa que se extiende desde la altura de la quinta vértebra cervical hasta la primera vértebra torácica y consta de dos lóbulos conectados por el istmo, que atraviesa la superficie anterior al nivel del segundo y tercer cartílago traqueal. La glándula tiene un peso que oscila entre 15 y 25 gramos, y cada lóbulo tiene aproximadamente 5 cm de longitud y 2.5 cm de ancho, siendo el lóbulo derecho generalmente un poco más grande.

El tamaño de la tiroides tiende a ser ligeramente mayor en las mujeres, ya que puede aumentar durante el embarazo y la fase secretora del ciclo menstrual. Además, hay variaciones significativas relacionadas con el género, la edad, la masa corporal, el estado hormonal, la función de la glándula y la ingesta de yodo. El lóbulo piramidal se extiende desde el istmo central hacia arriba, y las cuatro glándulas paratiroides suelen estar estrechamente relacionadas con la glándula tiroides, ubicándose en la superficie posterolateral de los lóbulos, aproximadamente a 1 cm de la arteria tiroidea inferior en el

80% de los individuos. Sin embargo, en ocasiones, las paratiroides pueden encontrarse dentro del tejido tiroideo.

Las glándulas paratiroides superiores suelen ubicarse más dorsales o posteriores, a la altura del cartílago cricoides, mientras que las inferiores tienen una posición más variable, pero generalmente se encuentran anteriores a los nervios laríngeos recurrentes.

La tiroides tiene un color marrón claro y una textura suave, y está rodeada por una delgada capa de tejido conectivo llamada fascia peritiroidea. Esta fascia se engrosa hacia atrás para unirse al cartílago cricoides y constituye el ligamento lateral de la tiroides. Desde la fascia peritiroidea penetran delgadas láminas de tejido conectivo hacia el parénquima para delimitar, de manera irregular, los lóbulos y lobulillos de la glándula. Con el paso del tiempo, la glándula tiroidea puede adquirir un color más oscuro debido al depósito de lipofuscina en el citoplasma de las células foliculares. Este cambio de color es similar a lo que ocurre en pacientes tratados con minociclina.

La unidad funcional y estructural de la glándula tiroides es el folículo tiroideo, el cual es una formación redonda a oval con una pared revestida por células foliculares o tirocitos, cuya morfología varía de acuerdo con el estado funcional de la glándula. Los folículos tiroideos están formados por un epitelio cúbico simple, productor de las hormonas tiroideas, rodeando a la sustancia coloide que contienen tiroglobulina, además entre las células foliculares se hallan a las células C, que son las productoras de calcitonina.

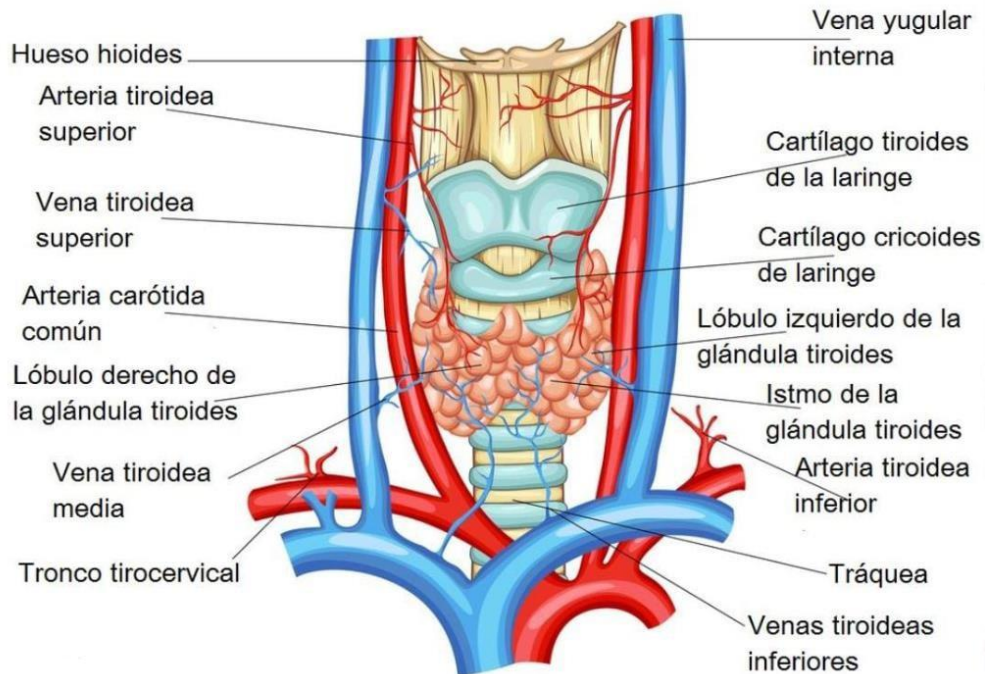
La irrigación de la glándula tiroides proviene principalmente de la arteria tiroidea inferior, que es una rama del tronco tirocervical de la arteria subclavia, cada una de ellas proporciona tres ramas tiroideas: inferior, profunda y posterior. También la irrigación proviene de la arteria tiroidea superior, que se origina de la arteria carótida externa, la cual proporciona 3 ramas al cuerpo de la tiroides: interna, externa y posterior. Además, en una minoría de casos puede estar presente la arteria tiroidea media, la cual emerge del tronco braquiocefálico, las ramas de esta arteria caminan primero. Irregularmente flexuosas, hacia la superficie exterior de la glándula.

En cuanto al drenaje venoso, forman alrededor de la glándula tiroides un plexo, las venas que parten de este plexo se dividen en tres grupos: Las venas tiroideas superiores que se abren en la vena yugular interna, las venas tiroideas inferiores que van a las yugulares internas y las venas tiroideas medias que llegan a la yugular interna. Alrededor de la glándula tiroidea se forma el plexo peritiroideo en donde emergen 2 troncos, los linfáticos descendentes que llegan a los ganglios situados delante de la tráquea y los ascendentes que terminan en los ganglios prelaríngeos y los ganglios laterales del cuello.

La inervación de la glándula tiroides proviene del sistema nervioso autónomo. Las fibras parasimpáticas tienen su origen en los nervios vagos, mientras que las fibras

simpáticas provienen de los ganglios superior, medio e inferior del tronco simpático. Estos pequeños nervios ingresan a la glándula tiroides junto con los vasos sanguíneos.^{12 13}

Figura 4. Anatomía de la glándula tiroides.



Fuente: K. Moore, 2020.

7.2.5 Maduración de eje hipotálamo-hipofisario-Tiroideo

La diferenciación de las células foliculares en la glándula tiroides depende principalmente de la acción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Durante el desarrollo fetal, los niveles del factor liberador de TSH (TRH) en la circulación del feto son más altos que en la circulación materna, posiblemente debido a la producción de TRH en lugares extrahipotalámicos como la placenta y el páncreas fetal, así como a una disminución en la degradación del TRH fetal en el suero.

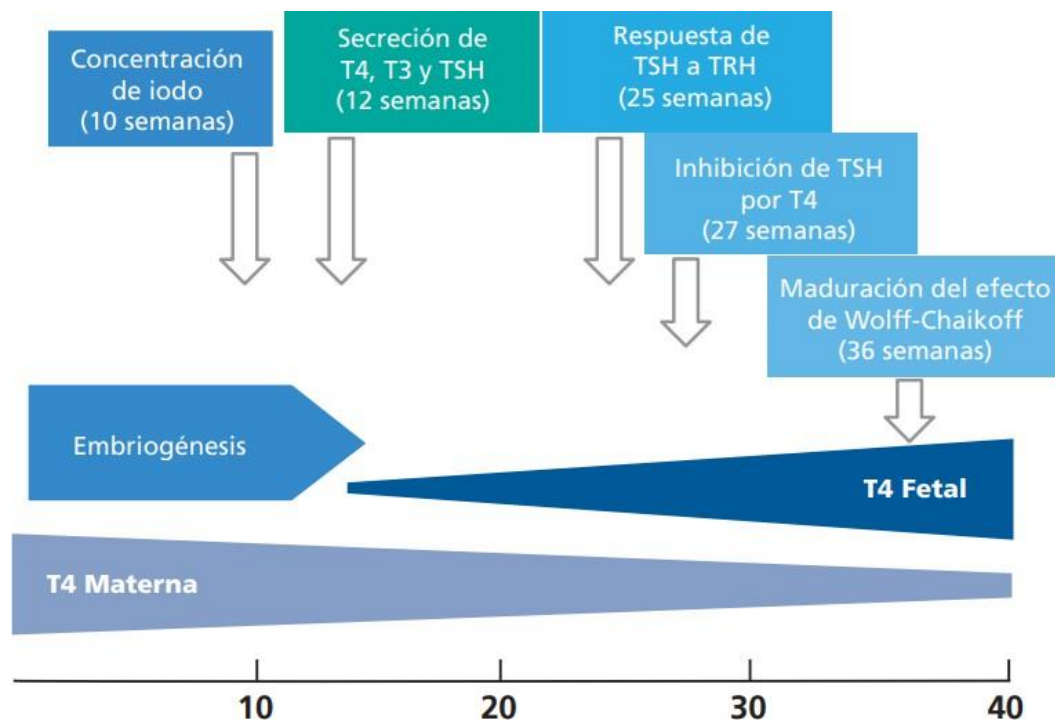
La hormona estimulante de tiroides comienza a detectarse alrededor de la semana 12 del periodo gestacional, aumenta moderadamente durante los dos últimos trimestres y alcanza una maduración en el retrocontrol negativo de las hormonas tiroideas hacia la mitad de la gestación. La diferenciación funcional, la formación de folículos y la síntesis de hormonas tiroideas dependen en gran medida de la TSH.

Durante la primera mitad del embarazo, el feto depende totalmente de las hormonas tiroideas maternas. El suministro de hormonas tiroideas al feto está regulado por la placenta y el estado tiroideo de la madre. Los niveles de T4 aumentan a lo largo de la gestación desde la semana 12 de vida intrauterina, mientras que los niveles de T4 libre y TSH aumentan hasta alrededor de la semana 31-34, para luego disminuir hasta el momento del parto.

Durante el embarazo, la globulina fijadora de tiroxina (TBG) aumenta de manera progresiva hasta el momento del nacimiento, debido al efecto estimulante de los estrógenos maternos sobre la síntesis hepática fetal. En los recién nacidos, los niveles de TBG son más altos que en los adultos. Por otro lado, la secreción de tiroglobulina (TG) toma más tiempo en desarrollarse y alcanza los niveles propios del recién nacido hacia las 27-28 semanas de gestación.

La capacidad del organismo para concentrar y regular la entrada de yodo comienza alrededor de la décima semana de gestación. Sin embargo, la capacidad de regular la entrada de yodo, conocido como el efecto de Wolff-Chaikoff (que implica una reducción en la captación de yodo en respuesta a un exceso de este elemento), no se adquiere completamente hasta el final del embarazo, aproximadamente entre las 36 y 40 semanas.

Figura 5. Maduración del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.



Fuente: A. Chiesa, 2019.

7.2.6 Maduración y metabolismo de las hormonas tiroideas.

Durante la gestación, las hormonas tiroideas (HT) están sujetas a la activación o desactivación por tres enzimas llamadas deiodinasas, las cuales se regulan de manera coordinada. Esto se hace para controlar rigurosamente la entrega de triyodotironina (T3) a los tejidos en crecimiento, al mismo tiempo que se protege al feto contra un exceso de hormonas tiroideas. La deiodinasa tipo 1 (D1), una enzima importante para la activación de hormonas tiroideas en la vida adulta, se presenta en baja concentración durante la vida fetal. Esta enzima cataliza la conversión de tiroxina (T4) a T3, así como la inactivación de la T3 reversa y los sulfatoconjugados de T4.

Por otro lado, las otras dos deiodinasas, la deiodinasa tipo 2 (D2) -activante- y la deiodinasa tipo 3 (D3) -inactivante- son las isoformas más importantes en el feto, especialmente en el cerebro y la hipófisis, y están presentes desde la séptima semana de gestación. La D2 convierte T4 a T3, mientras que la D3 convierte T4 a T3 reversa. La D3 desempeña un papel fundamental en la protección de los tejidos fetales contra el exceso de T4 materna presente en la placenta o el líquido amniótico, manteniendo los niveles de T3 en un rango constante.

En condiciones de hipotiroidismo, la actividad de la D2 aumenta mientras que la de la D3 disminuye, lo que permite un mayor suministro de T3 al cerebro fetal, a pesar de los niveles circulantes bajos de T3. La placenta presenta una permeabilidad considerable a la hormona liberadora de tirotrópica (TRH), al iodo, a ciertas drogas y a las inmunoglobulinas de clase IgG. Sin embargo, tanto la hormona estimulante de la tiroides (TSH) materna como la globulina fijadora de tiroxina (TG) no atraviesan la placenta.

La presencia de la enzima deiodinasa tipo 3 (D3), que inactiva las hormonas tiroideas en la circulación materna o fetal y libera el iodo para la síntesis tiroidea, limita la permeabilidad placentaria para las hormonas tiroideas, lo que permite un desarrollo relativamente independiente del sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo respecto a la influencia materna. No obstante, la permeabilidad puede aumentar en situaciones de hipotiroxinemia fetal, tanto a nivel de la interfaz capilar materno-fetal como a través de la piel fetal inmadura y por la ingesta fetal. Durante el desarrollo tiroideo fetal, la función tiroidea de la madre gestante adquiere relevancia. Esta se adapta mediante un incremento significativo de la globulina fijadora de tiroxina (TBG) inducido por los estrógenos.

La TBG se une con mayor afinidad a la T4 y también a la T3, lo que resulta en un aumento de los niveles séricos de hormonas tiroideas durante el embarazo. Además, se observa un aumento en la producción, secreción y metabolización hormonal, así como

en el metabolismo basal y el aclaramiento renal de yodo. Al momento del nacimiento, se producen cambios significativos en la fisiología tiroidea. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) experimenta un marcado aumento dentro de los 30 minutos posteriores al parto, posiblemente debido a la exposición al frío al nacer. Esta elevación inicial de la TSH disminuye rápidamente y luego de manera gradual hasta normalizarse en los primeros dos días de vida.

Esta elevación de la TSH estimula intensamente la glándula tiroides, lo que resulta en un aumento en los niveles séricos de T4 y T3 en las primeras 48 horas de vida extrauterina. Estos niveles luego disminuyen lentamente, aunque permanecen ligeramente elevados durante las primeras 4-6 semanas después del nacimiento. En el caso de los recién nacidos prematuros, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, acorde a la edad gestacional, ocasiona una elevación de la TSH postparto menor y más tardía, lo que resulta en un menor aumento de los niveles de T4.

Después del período neonatal, las concentraciones de T4, T3, T4 libre (T4L) y TSH disminuyen, aunque permanecen ligeramente más elevadas que en los adultos. La concentración de globulina fijadora de tiroxina (TG) también disminuye durante el primer año de vida, alcanzando los valores del adulto entre los 6 y 12 meses de edad.^{14, 15}

7.2.7 Biosíntesis de hormonas tiroideas.

La síntesis de hormonas tiroideas requiere la acción coordinada de varias enzimas intracelulares, cada una catalizando diferentes pasos en el proceso biosintético. La expresión de estas enzimas está regulada por factores de transcripción específicos presentes en el feto, los cuales actúan como reguladores de la transcripción enzimática. Estos factores de transcripción fetal son clave para modular la expresión de las enzimas y, por ende, para regular la biosíntesis de hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal.

7.2.7.1 Captación y transporte de yoduro.

La glándula tiroides adquiere y transporta el yodo en forma de yoduro a través de un proceso activo en su membrana basolateral, facilitado por una glicoproteína llamada cotransportador sodio-yodo (NIS). Este cotransportador utiliza la energía generada por la actividad de la bomba Na/K-ATPasa de la membrana celular para transportar el yoduro desde el líquido extracelular hacia el interior de la célula folicular tiroidea, acompañado de la translocación de dos moléculas de sodio. Una vez dentro de la célula folicular, el yoduro se dirige hacia el lumen folicular, posiblemente a través de un proceso de transporte pasivo que sigue el gradiente de concentración. Se sugiere que proteínas como la pendrina y otras podrían estar involucradas en el flujo de yoduro hacia el lumen folicular.

7.2.7.2 Síntesis de la tiroglobulina.

La tiroglobulina (TG), una proteína producida específicamente en las células foliculares de la glándula tiroidea, desempeña un papel esencial en la síntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas (HT) y de yodo. Su función principal es proporcionar la estructura polipeptídica o matriz necesaria para la síntesis de hormonas tiroideas y para almacenarlas en su forma inactiva junto con el yodo.

Las cadenas polipeptídicas de la tiroglobulina se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso de las células tiroideas. Posteriormente, estas cadenas polipeptídicas se someten a procesos de glicosilación, plegamiento y dimerización para adquirir su estructura tridimensional. Luego, la tiroglobulina se transporta al aparato de Golgi, donde experimenta más glicosilación y se empaqueta en vesículas. Estas vesículas transportan la tiroglobulina hacia la membrana apical de las células foliculares, donde se secreta hacia el lumen folicular a través de un proceso de exocitosis.

7.2.7.3 Organificación del yodo

El proceso de organificación implica la unión covalente del yodo oxidado a los residuos de tirosina de la molécula de tiroglobulina (TG), lo que da lugar a la formación de monoiodotirosina (MIT) y diiodotirosina (DIT). Para que este proceso tenga lugar, se requiere la presencia de dos sustratos: yodo y la matriz de tiroglobulina, así como la actividad de la enzima tiroperoxidasa (TPO) y del sistema que genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y una correcta ubicación espacial en la membrana apical de la célula folicular.

La tiroperoxidasa (TPO), una enzima microsomal crucial en la biosíntesis tiroidea, se encuentra ubicada en la membrana apical del tirocito y cataliza la oxidación del yodo en el interior del folículo tiroideo y su posterior organificación. Además, la TPO facilita el acoplamiento de las MIT y DIT para formar las hormonas tiroideas T3 y T4. La TPO se sintetiza en polirribosomas y luego se glicosila y pliega en el retículo endoplásmico para su maduración y expresión adecuada en la superficie celular. Posteriormente, la TPO se transporta junto con la TG en vesículas exocíticas al aparato de Golgi, donde se glicosila nuevamente antes de ser distribuida en el polo apical del tirocito, exponiendo su sitio catalítico hacia el lumen folicular.

La tiroperoxidasa (TPO) requiere de un sistema generador de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para llevar a cabo la oxidación del yodo y el acoplamiento subsiguiente de las iodotirosinas para formar hormonas tiroideas. Este sistema se encuentra ubicado en la membrana apical y su función es transferir electrones a través de la membrana para generar H_2O_2 en la luz del folículo. Este sistema está compuesto por dos isoformas tiroideas de enzimas NADPH-oxidoreductasas: DUOX1 y DUOX2, que se encuentran unidas a la membrana apical.

Para su adecuada función, estas enzimas requieren de las glicoproteínas DUOXA1 y DUOXA2, que contribuyen a su maduración y migración a la membrana apical. Aunque clásicamente se atribuyen a la TPO funciones como la oxidación del yodo incorporado por la dieta, la iodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina y el acoplamiento de los residuos iodados para la formación de T3 y T4, se ha sugerido que debido a su homología estructural con la TPO, la DUOX2 también podría contribuir a este proceso.

7.2.7.4 Internalización de la tiroglobulina y proteólisis.

La tiroglobulina (TG) yodada es preferentemente internalizada a través de la endocitosis en vesículas. Posteriormente, puede ser proteolizada en lisosomas, lo que conlleva a la degradación completa de la TG, la monoiodotirosina (MIT), la diiodotirosina (DIT), y la liberación de T4 y T3 libres a la circulación. Alternativamente, la TG puede ser reciclada de nuevo al lumen folicular o transportada por transcitosis a la membrana basolateral. Se cree que este proceso puede estar orientado por un receptor de lipoproteínas de baja densidad conocido como megalina. En este contexto, la TG reciclada puede contribuir a la composición de la TG sérica.

7.2.7.5 Desyodación

Las hormonas tiroideas (HT) son secretadas al torrente sanguíneo, mientras que las monoiodotirosinas (MIT) y diiodotirosinas (DIT) son desyodadas por enzimas específicas tiroideas, como la tirosina deshalogenasa (DEHAL1). Este proceso permite el reciclaje intracelular del yodo no utilizado para la formación de nuevas hormonas tiroideas. A través de esta vía, se forma de 3 a 5 veces más yodo del que ingresa desde la circulación, principalmente a partir de la dieta.

Solo un pequeño porcentaje de MIT/DIT escapa a este proceso de desyodación intracelular, pasando a la circulación y siendo finalmente eliminado en la orina. Es importante destacar que parte del yoduro tiroideo se pierde debido a la ineficiencia de la DEHAL1, y esta pérdida aumenta en respuesta al exceso de yodo proveniente de la dieta, como parte de un mecanismo autorregulatorio.¹²

7.2.8 Mecanismo de acción de hormonas tiroideas.

La función esencial de la glándula tiroides y sus hormonas yodadas es regular el crecimiento y desarrollo del cuerpo humano, con un papel crucial desde el período intrauterino. Estas hormonas desempeñan una función integral en varios aspectos del organismo, incluido el desarrollo cognitivo, el metabolismo energético y cardiovascular, así como la salud del sistema musculoesquelético y óseo, favoreciendo un crecimiento corporal equilibrado y saludable.

La glándula tiroides produce dos hormonas principales, la tiroxina y la triyodotironina. Se ha descubierto que la síntesis de triyodotironina se regula de manera

más selectiva a partir de la desyodación de la tiroxina en los tejidos objetivos, lo que permite una distribución más precisa de la hormona según las necesidades fisiológicas de cada tejido, evitando niveles excesivamente altos.

La glándula tiroides tiene la capacidad de almacenar y regular el ingreso de yodo, así como de ajustar la síntesis hormonal hacia la triyodotironina en caso de una ingesta insuficiente de yodo. Además de los receptores nucleares, se han identificado otros receptores para las hormonas tiroideas en las mitocondrias y en la membrana plasmática, cuyos efectos son vitales para el desarrollo, crecimiento y metabolismo.¹³

Las hormonas tiroideas son las únicas que requieren de un oligoelemento, el yodo, para su síntesis. Su secreción está regulada por la trirotropina o TSH la cual es secretada por la adenohipófisis. Los distintos subtipos de receptores de hormonas tiroideas facilitan las acciones de estas hormonas en diversos compartimentos celulares, como el núcleo, las mitocondrias y la membrana plasmática.

La T3 y la T4, a pesar de ser liposolubles, tienen una baja tasa de difusión a través de la membrana celular debido a su tamaño y a ser moléculas sin carga. Su entrada en la célula blanco se produce principalmente a través de transportadores de membrana específicos, como los transportadores de monocarboxilato (MCT8 y MCT10), así como otros con menor especificidad, como los transportadores de aminoácidos tipo L (LAT1 y LAT2) y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP).

El transportador MCT8 es predominante en áreas como el cerebro, el miocardio, el hígado, los riñones, las glándulas suprarrenales, el hipotálamo, la adenohipófisis y la glándula tiroides. Por otro lado, el transportador MCT10 prevalece en el intestino, el hígado, los riñones, el músculo esquelético y la placenta. El MCT8 transporta tanto T4, T3 como rT3, mientras que el MCT10 principalmente se encarga del transporte de T3.

En cuanto a los transportadores LAT1 y LAT2, muestran una baja especificidad y pueden transportar tanto T3 como T4, aunque en menor grado. Los transportadores OATP, por su parte, tienen la capacidad de transportar T4, T3 y rT3. La mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas se llevan a cabo a nivel genómico, donde controlan la expresión de genes específicos. Esto implica que las hormonas regulan la actividad celular al influir en la síntesis de proteínas y en la expresión génica, lo que a su vez afecta una variedad de procesos biológicos en el organismo.

Los receptores nucleares para las hormonas tiroideas (TR) son proteínas sensibles a las hormonas que actúan como factores de transcripción nuclear. Estos receptores se unen a la cromatina y regulan la transcripción de genes específicos. Existen cuatro tipos de TR que tienen un dominio de unión al ADN y un dominio de unión a la hormona T3: TR α 1-p46, TR β 1, TR β 2 y TR β 3. Se ha observado que estos receptores tienen una afinidad aproximadamente diez veces mayor por la T3 que por la T4. Los TR forman

heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis-retinoico (RXR), lo que potencia su unión al ADN y aumenta su actividad biológica.

Los receptores TR α 1-p28 y TR α 1-p43 se encuentran en la membrana interna y la matriz mitocondrial, respectivamente. Por otro lado, el receptor TR α 1-p30 se localiza en la membrana plasmática de los osteocitos, donde puede unirse a la hormona T3 y participar en la señalización celular. Estas diferentes localizaciones indican la diversidad de funciones que pueden desempeñar los receptores de hormonas tiroideas en distintas partes de la célula.

Los receptores tiroideos regulan la expresión génica mediante la interacción con una variedad de proteínas correguladoras. Estas proteínas se dividen en correpresoras y coactivadoras, dependiendo de si promueven la represión o la activación génica mediada por los TR. Entre las proteínas correpresoras se encuentran el Correpresor Nuclear (N-cor) y el Mediador de Silenciamiento para Receptor Retinoico y Tiroideo (SMTR), mientras que entre las coactivadoras se incluyen el Coactivador-1 del Receptor Esteroideo (SCR-1) y la proteína CREB (CBP).

Se han identificado proteínas asociadas al TR, como la Proteína Asociada al Receptor Tiroideo (TRAP), que desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta génica a las hormonas tiroideas. Los receptores tiroideos se unen a secuencias específicas en los genes regulados, conocidas como Elementos de Respuesta a Hormonas Tiroideas. En ausencia de la hormona, este complejo TR-RXR se asocia con correpresores como SMRT y N-Cor, así como con desacetilasas de histonas, manteniendo la cromatina en un estado compacto y reprimiendo la transcripción génica.

Sin embargo, cuando la hormona T3 se une al receptor, se produce un cambio conformacional que libera los correpresores y permite la unión de coactivadores como SRC-1. Estos coactivadores promueven la acetilación de la cromatina, lo que favorece la transcripción activa de los genes diana. Después de la activación de la transcripción génica por parte de los receptores tiroideos, se produce una alta cantidad de ARN mensajero de diversos tipos en la célula. Este ARN mensajero se traduce en los ribosomas citoplasmáticos en cuestión de minutos u horas, lo que conduce a la síntesis de cientos de proteínas intracelulares.

Entre los ejemplos de genes activados se encuentran aquellos que codifican proteínas como las de la mielina en el sistema nervioso central, las proteínas Spot 11 y Spot 14 que estimulan las enzimas lipogénicas en el hígado, las cadenas pesadas de alfa miosina presentes en el músculo cardíaco y esquelético, así como la hormona de crecimiento.

La ausencia de la hormona tiroidea conlleva a una acción represora de los receptores tiroideos sobre la expresión de ciertos genes, lo que contribuye significativamente a las alteraciones inducidas por el hipotiroidismo. En el caso de los

genes regulados negativamente por la T3, el proceso se revierte: en ausencia de T3, estos genes son estimulados, mientras que su expresión se inhibe cuando la T3 se une al receptor. La distribución diferencial de los receptores de hormonas tiroideas (TR) en diversos tejidos ejerce un papel crucial en la modulación de las respuestas fisiológicas a estas hormonas.

Por ejemplo, el predominio de TR α 1 en el cerebro, músculo cardíaco y otros tejidos, contrastado con la presencia predominante de TR β 1 en el hígado y riñón, demuestra cómo la variación en la expresión de estos receptores puede influir en las funciones específicas de cada tejido. Esto se evidencia aún más en casos de resistencia a la hormona tiroidea, donde la falta de retroalimentación negativa en la adenohipófisis debido a la ausencia de TR β puede manifestarse con síntomas de hipotiroidismo e hipertiroidismo simultáneamente, con efectos distintos en diferentes órganos como el corazón y el hígado.^{16, 17}

7.2.9 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas.

La glándula tiroides bajo el control de la hormona estimulante de la tiroides secretada por la hipófisis produce a las hormonas tiroideas tiroxina y la triyoditironina, quienes desempeñan un papel fundamental para regular el metabolismo basal y crecimiento celular del cuerpo. Controlan la velocidad a la que se producen las proteínas y la sensibilidad de los tejidos al metabolismo basal. Además intervienen en la función de varios sistemas orgánicos como cardiovascular y en el sistema nervioso central.

Tabla 4. Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

	Efectos fisiológicos
Metabolismo de los lípidos	<p>Modifican la síntesis, movilización y degradación de los lípidos.</p> <p>Disminuyen la concentración plasmática de colesterol, al aumentar los receptores de LDL en las células hepáticas, lo que favorece su depuración del plasma.</p> <p>Aumento de la lipogénesis por aumento de las enzimas lipogénicas.</p>
Metabolismo de los carbohidratos	Aumento de la gluconeogénesis hepática al aumentar los sustratos y las enzimas.

	Aumento de la absorción intestinal de glucosa.
Metabolismo de proteínas	Aumento de la proteólisis, lo que aumenta los aminoácidos para el proceso de gluconeogénesis hepática.
Termogénesis	<p>Aumento de UCP-1 (termogenina) en tejido adiposo pardo, lo que ocasiona que el gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna se disipe en forma de calor.</p> <p>Aumento de la actividad de la ATPasa Na⁺ -K⁺ y ATPasa Ca⁺⁺ (SERCA) en el músculo esquelético, lo que genera calor.</p>
Sistema cardiovascular	<p>Efecto cronotrópico positivo: aumento de la sensibilidad de los receptores beta a las catecolaminas, lo que aumenta la frecuencia cardiaca.</p> <p>Efecto inotrópico positivo: aumento de la expresión de la cadena pesada de alfa miosina y el aumento de la sensibilidad de los receptores beta a las catecolaminas, lo que aumenta la contractilidad cardiaca.</p> <p>Efecto en la velocidad de contracción cardiaca: aumento de la expresión de la cadena pesada de alfa miosina y disminución de la expresión de la beta miosina, lo que aumenta la velocidad de contracción cardiaca.</p> <p>Efecto lusitrópico: aumento de la actividad de SERCA del músculo cardiaco y disminución de fosfolamban, lo que aumenta el secuestro de calcio en la diástole y disminuye el tiempo de relajación.</p> <p>Presión arterial: aumento de la presión sistólica debido al aumento del gasto cardiaco, producto de los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Disminución de la presión diastólica</p>

	debido a la vasodilatación de los lechos cutáneos, cardíacos y musculares. Presión diferencial: aumenta por elevación de la presión sistólica y disminución de la diastólica.
Sistema reproductor	En el hombre favorecen el proceso de espermatogénesis. En la mujer la maduración del folículo y la ovulación.
Crecimiento	Estimulan el crecimiento lineal, el desarrollo y la maduración ósea.

Fuente: Gabriela Russo, 2021.

7.3 CAPITULO III IMPORTANCIA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las hormonas tiroideas, T4 (tiroxina) y T3 (triiodotironina), son compuestos a base de aminoácidos y yodo producidos en la glándula tiroides. Tienen un papel crucial en la regulación de diversos procesos durante el desarrollo y el metabolismo en casi todos los tejidos de los vertebrados, especialmente en el sistema nervioso central. Las enfermedades tiroideas son muy comunes y la deficiencia de yodo, así como el hipotiroidismo durante el embarazo y la lactancia, pueden tener graves repercusiones en la estructura y función cerebral del recién nacido.

Dada su importancia fisiológica, el organismo almacena reservas abundantes de estas hormonas para prevenir deficiencias; por ejemplo, la glándula tiroides puede almacenar suficientes hormonas para aproximadamente un mes. La acción de las hormonas tiroideas se lleva a cabo a través de receptores nucleares específicos, cuyas isoformas se expresan tempranamente y participan en el desarrollo de diversas regiones como la corteza, el hipocampo, el cerebelo, la retina, el oído, el hipotálamo, entre otras.

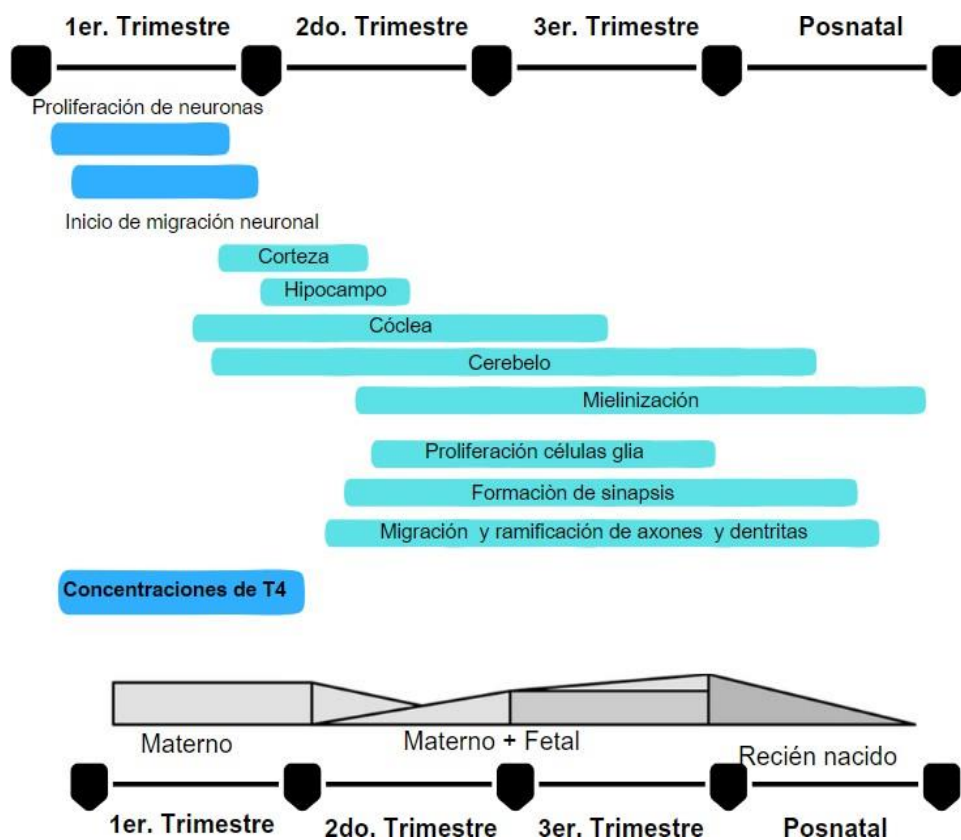
Las mutaciones en los genes que codifican estos receptores pueden causar deficiencias en la acción tiroidea debido a la ausencia del receptor o a su incapacidad para unirse a la hormona, independientemente de los niveles circulantes de hormonas tiroideas. Además, estas hormonas pueden regular la expresión de sus propios receptores. La actividad transcripcional de los receptores se ve modulada por su

interacción con otros receptores, co-moduladores y elementos de respuesta específicos en los genes.

Los receptores tiroideos desempeñan un papel crucial en el desarrollo del sistema nervioso y dado que su expresión depende en parte de la acción de las hormonas tiroideas, la suplementación adecuada de estas durante la etapa prenatal puede ser un factor determinante en la vigilancia y el cuidado del neurodesarrollo en la atención clínica.

Cuando hay dificultades en la disponibilidad de yodo en la dieta o en la biosíntesis o biodisponibilidad de hormonas tiroideas, tanto en la sangre de la madre como en el feto, es crucial identificar la causa para restaurar los niveles circulantes de T3 y T4 lo más pronto posible. Esto ayuda a prevenir defectos anatómicos y funcionales en el sistema nervioso, especialmente en regiones donde la acción tiroidea es crucial durante el desarrollo prenatal. Sin embargo, hay condiciones en las que la disponibilidad de yodo y el funcionamiento de la glándula tiroides son normales para una síntesis adecuada de hormonas tiroideas, pero existe un defecto en la transducción de la señal tiroidea.^{18, 19}

Figura 6. Desarrollo neurológico dependiente de hormonas tiroideas



Fuente: Elaboración propia, 2024.

7.3.1 Receptores de hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central

La actividad de las hormonas tiroideas se lleva a cabo mediante receptores específicos que se encuentran principalmente en los núcleos celulares. Estos receptores, conocidos como receptores tiroideos (TR), ajustan la señal tiroidea al transducirla, lo cual se debe a una serie de características propias, como la isoforma de cada receptor, su capacidad para formar homo u heterodímeros con otros receptores que se unen a hormonas diferentes a las tiroideas, su interacción con moléculas moduladoras co-represoras o co-activadoras, y su unión a diferentes tipos de elementos de respuesta específicos en las regiones reguladoras de los genes cuya transcripción está influenciada por las hormonas tiroideas, entre otros aspectos.

Además de lo mencionado, la regulación espacial y temporal de la expresión de cada isoforma de estos receptores es fundamental para el desarrollo apropiado de la anatomía y función de las diversas áreas del cerebro y la médula espinal.

7.3.1.1 Gen y estructura de los receptores tiroideos

Se han identificado dos lugares genéticos para los receptores tiroideos, denominados α y β , en el ser humano, ubicados en los cromosomas 17q11.2 para TRA y 3p24.2 para TRB. Estos genes dan lugar a nueve variantes proteicas, las cuales se generan mediante splicing alternativo y el uso diferencial de promotores. El gen TR α produce cinco proteínas distintas TR α 1, TR α 2, TR α 3 y las formas truncadas DTR α 1 y DTR α 2, de las cuales solo TR α 1 se une a T3, mientras que las formas truncadas no se unen al ADN. El gen TR β codifica cuatro proteínas que se unen a T3, de las cuales TR β 1, TR β 2 y TR β 3 también se unen a elementos de respuesta en el ADN. Además, la forma truncada DTR β 3 se une a T3 pero no al ADN. Aún no se ha establecido un papel fisiológico claro para las proteínas que no son receptores.

Los receptores tiroideos comparten una estructura general con otros receptores, como los esteroideos, lo que los ha llevado a ser clasificados dentro de la superfamilia de receptores esteroideos y tiroideos. Esta estructura incluye un dominio amino terminal conocido como AF1, que está involucrado en la transactivación, un dominio de unión al ADN y un dominio carboxilo terminal llamado AF2, que posee propiedades de dimerización y de unión a T3. Los TR no unidos a hormona tiroidea se conocen como aporreceptores, se localizan en el núcleo celular y exhiben actividad transcripcional.

7.3.1.2 Ontogenia y distribución de los receptores tiroideos en el sistema nervioso

Durante el desarrollo embrionario, se ha observado la presencia de ARNm de TR α 1 desde los primeros días en el tubo neural, extendiéndose posteriormente a todas las áreas del cerebro, mientras que las variantes de ARNm de TR β se encuentran restringidas al diencéfalo y al mesencéfalo. En estudios, se ha demostrado que las isoformas TR α y TR β 1 están presentes durante las etapas tempranas del desarrollo. En este modelo, la expresión de la isoforma TR β 1 varía a lo largo del proceso de maduración, mientras que las isoformas α disminuyen su expresión durante la maduración terminal.

Se ha observado que la expresión de esta isoforma comienza inicialmente en células postmitóticas de la placa cortical del telencéfalo embrionario, precediendo a la expresión de la proteína NeuN. En el cerebelo, la expresión de TR α 1 aumenta a medida que las células migran hacia la capa granular interna. Además, esta isoforma se expresa de forma transitoria en las células de Purkinje en desarrollo, pero no en las células maduras. TR α 1 también se expresa en los tanicitos del hipotálamo y el cerebelo. En el cerebro adulto, TR α 1 se encuentra prácticamente en todas las neuronas.

En la corteza cerebral humana durante el primer y segundo trimestre de gestación, se han detectado y cuantificado los niveles de ARNm de TR α 1, TR β 1 y TR β 2. Se observa que TR α 1 es la isoforma más abundante en esta etapa del desarrollo en comparación con las otras isoformas, así como en comparación con su expresión en la etapa adulta. Se encontró que el ARNm de TR β 1 estaba presente solo en el 26% de las muestras.

Un análisis de pacientes con una mutación en el transportador de monocarboxilatos MCT8, el cual transporta hormona tiroidea en el sistema nervioso, con el transcriptoma del cerebro humano, revela una relación funcional entre la expresión de este transportador de hormonas tiroideas en el cerebro y la expresión de la proteína TR α 2.

Aunque hasta ahora se ha descrito a TR α 2 como una isoforma de TR que no se une a la hormona tiroidea, estos datos sugieren la necesidad de reevaluar su posible papel en la señalización de hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro. Además, se ha identificado la presencia de una isoforma de receptor tiroideo (mTR) en las mitocondrias del cerebro en desarrollo, la cual es capaz de unirse al elemento de respuesta a la hormona tiroidea (TRE) presente en la región del asa D del ADN mitocondrial.

7.3.1.3 Regulación de la expresión de los receptores de hormonas tiroideas

La hormona T3 regula la expresión de sus genes blanco tanto positiva como negativamente a través de receptores tiroideos nucleares. Hay múltiples evidencias que respaldan el papel de las hormonas tiroideas en la regulación de la expresión de sus propios receptores. Por ejemplo, en el tercer trimestre de edad gestacional, la disminución

de los niveles de hormonas tiroideas observada en casos de restricción del crecimiento intrauterino se correlaciona con una reducción en los niveles de ARNm y la expresión de proteínas de los receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$ tanto en la corteza cerebral como en las células de Purkinje del cerebelo, en comparación con cerebros sanos.

Se ha sugerido que la T3 también tiene un papel en la estabilidad de las diferentes isoformas de TRs. Esto se ha observado en células HTB-185 derivadas de meduloblastoma humano, donde se ha observado una disminución en los niveles de ARNm, aparentemente mediada por la síntesis de nuevas proteínas.

Actualmente, se ha evidenciado sobre el potencial papel de las hormonas tiroideas en la diferenciación terminal de las células que sintetizan la hormona liberadora de tirotropina (TRH) en el hipotálamo. Este proceso ocurre a través de la acción del receptor TR $\alpha 1$. Se sugiere que esta isoforma no solo contribuye a la maduración de la expresión de TRH, sino que también regula la expresión de la isoforma TR $\beta 2$, que podría tener un efecto inhibitorio tardío sobre la transcripción del gen de TRH, estableciendo así un mecanismo de retroalimentación negativa en el eje tiroideo.

7.3.1.4 Elementos de respuesta a hormonas tiroideas

Los receptores tiroideos regulan la actividad transcripcional de sus genes blanco al unirse a secuencias repetidas en las regiones reguladoras del ADN, conocidas como elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE). Estos receptores pueden unirse a los TRE como monómeros, homodímeros o heterodímeros con receptores de otras hormonas, como los estrógenos, o asociarse principalmente con el receptor de ácido retinoico RXR. No siempre requieren la presencia del ligando T3 para unirse a estos sitios.

Los TRE pueden constar de una o varias secuencias consenso dispuestas en diferentes orientaciones y con espaciados variables. Esto permite que un TRE pueda unir diferentes tipos de receptores además del tiroideo, como los receptores de ácido retinoico o vitamina D3, lo que puede modular la transcripción de manera activadora o represora, dependiendo de las isoformas de receptores y las moléculas moduladoras presentes.

7.3.1.5 Moduladores de los receptores tiroideos

Las propiedades reguladoras duales de los receptores tiroideos son influenciadas por interacciones proteína-proteína, formando homodímeros o heterodímeros con receptores retinoides, estrogénicos u otros receptores nucleares, así como con componentes de la maquinaria de transcripción basal. Estos receptores de hormona tiroidea, tanto en su forma no ligada (aporreceptor) como en su forma ligada, se unen a secuencias hexaméricas denominadas elementos de respuesta a T3, ubicados en las regiones reguladoras de los genes blanco.

El aporreceptor típicamente suprime la transcripción al asociarse con correpresores como SMRT, NcoR y Alien, los cuales reclutan desacetilasas de histonas para mantener la cromatina en un estado compacto. Tras la unión de la hormona, los correpresores son liberados y los coactivadores como SRC-1 y las acetilasas de histonas son reclutadas para relajar la cromatina y permitir la transcripción. SRC-1 es el coactivador más abundante en el cerebro y se expresa en varias regiones tan temprano como en el día E11 en ratones. La mutación nula del gen SRC-1 induce un desarrollo anormal del cerebro, similar al observado en animales perinatales hipotiroideos.

Las hormonas tiroideas también regulan la expresión de sus propios co-moduladores, al menos en el cerebelo de ratones. Uno de estos co-moduladores cuya expresión aumenta es el correpresor Hairless, y la isoforma TR α está involucrada en esta regulación. Además, las hormonas tiroideas incrementan la expresión de SMRT y reducen la de SRC-1.

7.3.1.6 Funciones de los receptores tiroideos en el sistema nervioso central

Las funciones de las hormonas tiroideas a través de los receptores de tiroideos en el sistema nervioso central, abarcan todas las regiones del mismo.

- **Corteza**

La presencia de receptores tiroideos en el feto, es significativa incluso antes del inicio de la función tiroidea. Esto se debe a que existen diversas acciones que dependen de la hormona tiroidea materna y que ocurren a través de estos receptores. Un ejemplo de ello es la expresión del ARNm de la proteína neuroendocrina específica, que se presenta en dos formas: NSP-A y NSP-C. NSP-A se expresa exclusivamente en la zona proliferativa de la corteza fetal y luego en las células de Purkinje del cerebelo. Además, es el único de los dos transcritos cuya expresión se ve afectada en caso de hipotiroidismo materno.

- **Cerebelo**

Se ha observado que TR α 1 es responsable del desarrollo dendrítico de las células de Purkinje, el cual depende de la acción de la hormona tiroidea. Sin embargo, este efecto puede ser suprimido por toxinas ambientales como el 1,2,5,6,9,10-alpha-hexabromocyclododecano (HBCD), que disocia a TR α 1 del elemento de respuesta a la hormona tiroidea (TRE), pero sin afectar la asociación del coactivador SRC-1 ni reclutar a los corepresores NCoR o SMRT.

- **Oído**

Las isoformas α como las β de los receptores tiroideos participan en el desarrollo del oído, particularmente mediante su efecto simultáneo dentro de las células pilosas

externas. La regulación del gen del canal de potasio Kcnq4 depende de TR α 1, mientras que la expresión del gen de la proteína motora prestina Slc26a5 es regulada por las isoformas β . Las hormonas tiroideas a través de sus receptores aseguran las estructuras del oído interno y que las células auditivas funcionen correctamente. Además, se han visto vinculadas en la maduración y homeostasis del oído interno, desarrollo de la coclea, así como también en la neuroprotección del oído y la modulación de la sensibilidad auditiva, para detectar y procesar diferentes frecuencias

- **Hipocampo**

En presencia de una mutación nula para el gen de TR β , se ha observado un aumento en la proliferación de progenitores en la zona subgranular del giro dentado. Posteriormente, se registra un incremento en las células positivas para NeuroD, lo que sugiere un aumento en la conversión a neuroblastos. Esto indica que el TR β contribuye a la neurogénesis en el hipocampo del ratón durante su desarrollo.

- **Sinaptogénesis**

En parte, esto se logra mediante la formación de arborizaciones dendríticas, por ejemplo, en las células de Purkinje del cerebelo y en las células piramidales de la corteza cerebral. Además, se controla la expresión de proteínas sinápticas, como la sinaptofisina, que desempeñan un papel crucial en la función sináptica y la plasticidad neuronal. Además, estos receptores desempeñan un papel muy importante en la diferenciación de neuronas y la generación de conexiones sinápticas adecuadas.^{19, 20}

7.4 CAPITULO IV CLASIFICACIÓN, ETIOLOGÍA Y CLINICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO

El hipotiroidismo congénito es una condición presente desde el nacimiento en la cual la glándula tiroidea debido a una función tiroidea deficiente o en algunos casos ausente. Esto puede ser secundario a diferentes causas principalmente genéticas, trastornos enzimáticos o deficiencia de yodo durante el periodo gestacional.

Al hipotiroidismo congénito lo podemos clasificar según la localización del trastorno causal y de acuerdo a su duración.

Según su localización se mencionan:

- **Primario:** Cuando el defecto es de origen tiroideo.
- **Central:** Cuando el defecto involucra al hipotálamo o a la hipófisis.

- **Periférico:** Cuando el defecto involucra la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos.

Según su duración se mencionan:

- **Permanente:** Cuando requiere tratamiento sustitutivo de la hormona tiroidea para toda la vida.
- **Transitorio:** Cuando la deficiencia de hormona tiroidea detectada al nacer presenta recuperación posterior, generalmente en los primeros meses o años de vida.^{17, 21}

7.4.1 Hipotiroidismo Congénito Primario.

Las hormonas tiroideas ejercen un efecto insustituible sobre el desarrollo del sistema nervioso central. Su ausencia altera la formación de la capa normal de neuronas neo corticales y las conexiones callosas que controlan la migración neuronal, así como el proceso de mielinización.

El hipotiroidismo congénito primario al no ser tratado adecuadamente se desarrollan axones con escasa mielinización y neuronas con disminución de número de arborizaciones dendríticas y en sus interacciones sinápticas. Como resultado, la actividad neuronal se ve alterada con severidad variable, dependiendo de la disponibilidad intrauterina de t4 y de la duración del hipotiroidismo antes del tratamiento hormonal.

7.4.1.1 Etiología

- **Hipotiroidismo congénito primario permanente**

El hipotiroidismo congénito primario permanente es la forma más común de hipotiroidismo y es el trastorno endocrinológico más frecuente. Aproximadamente el 85% de los casos de hipotiroidismo congénito en niños se debe a una disgenesia tiroidea o anomalía en el desarrollo de la glándula tiroidea.

La forma más común de disgenesia tiroidea es la ectopia, donde el tejido tiroideo se encuentra en una ubicación anormal. Esto ocurre cuando el tejido tiroideo se sitúa por encima de la localización normal definitiva de la glándula tiroidea debido a un freno o anomalía en la migración caudal del esbozo tiroideo durante el desarrollo embrionario. En la mayoría de los niños afectados, se detecta un único resto tiroideo, pero en aproximadamente el 5-10% de los casos puede haber múltiples restos, incluyendo ubicaciones sublinguales y mediocervicales.

El hipotiroidismo resultante se debe a una menor masa de células foliculares funcionales, generalmente sin lóbulos laterales, y a una limitación del crecimiento compensatorio mediado por la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La forma más severa de disgenesia tiroidea es la agenesia tiroidea que hace referencia a la ausencia de tejido tiroideo, que se encuentra en aproximadamente el 15% de los niños con hipotiroidismo congénito permanente. Este tipo de disgenesia resulta de un defecto en la determinación o diferenciación de las células endodérmicas pluripotenciales, o de la desaparición (apoptosis) de las células precursoras tiroideas en etapas tempranas de la organogénesis. La atireosis constituye la deficiencia más severa de hormonas tiroideas.

Menos comunes son la hipoplasia tiroidea, presente en menos del 5% de los casos, caracterizada por la presencia de lóbulos tiroideos de menor tamaño en posición normal con función variable, y la hemiagenesia, que se da en menos del 1% de los casos y consiste en la ausencia de un lóbulo tiroideo, generalmente el izquierdo. La disgenesia tiroidea se considera una enfermedad esporádica, lo que significa que no se hereda de manera directa de los padres en la mayoría de los casos.

Tiene una mayor prevalencia en el sexo femenino y es discordante en gemelos monocigóticos en un 95% de los casos, lo que indica que en la mayoría de los casos, si uno de los gemelos tiene disgenesia tiroidea, el otro gemelo no la tendrá. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se han descrito formas familiares en aproximadamente un 2% de los casos, lo que es una frecuencia más alta de lo esperado solo por azar. Esto sugiere un posible componente genético en una pequeña proporción de casos, aunque el mecanismo exacto aún no se comprende completamente.

Dentro de los genes que se ven implicados en la presencia de disgenesia tiroidea se mencionan:

- **Gen PAX8:** El cual codifica para un factor de transcripción con dominios emparejados y se expresa en la tiroides en desarrollo, los riñones y varias áreas del sistema nervioso central. Al unirse a regiones promotoras a través de sus 128 aminoácidos emparejados, regula la expresión de genes que codifican para producir tiroglobulina y peroxidasa tiroidea. Se han identificado varias mutaciones en el gen PAX8 en pacientes con hipotiroidismo congénito.

La mayoría de estas mutaciones han causado disgenesia tiroidea, lo que significa un desarrollo anormal de la glándula tiroides. Sin embargo, algunos pacientes con la mutación PAX8 pueden tener una glándula tiroides de tamaño normal. Esto sugiere que las mutaciones en el gen PAX8 pueden tener diversos efectos en el desarrollo y funcionamiento de la glándula tiroides, y que otros factores genéticos o ambientales pueden influir en la presentación clínica.

- **Gen NKX2-5:** Se expresa durante el desarrollo de la tiroides y el corazón, lo que sugiere que este factor de transcripción regula características de desarrollo comunes en ambos primordios de órganos. Se han detectado varias mutaciones en el gen NKX2-5 en pacientes con ectopia tiroidea o agenesia. Por otro lado, también se han identificado mutaciones en el gen NKX2-5 en pacientes con una variedad de otras anomalías cardíacas. Por lo tanto, este gen puede ser uno de los factores asociados con la prevalencia de malformaciones cardíacas en niños con hipotiroidismo congénito.

Esto sugiere una función crucial de NKX2-5 en el desarrollo normal tanto de la tiroides como del corazón, y que las mutaciones en este gen pueden tener efectos diversos en ambos órganos durante el desarrollo embrionario.

- **Gen FOXE1:** Codifica para el factor de transcripción tiroideo 2, que desempeña un papel crucial en la regulación de la transcripción de genes como la tiroglobulina y la tiroperoxidasa. Hasta ahora, solo se han identificado tres mutaciones del gen FOXE1 en seres humanos, todas ellas homocigotas y en familias consanguíneas. Estas mutaciones suelen localizarse en el dominio de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) del gen, lo que resulta en la codificación de una versión defectuosa de FOXE1 con actividad transcripcional insignificante.
- **Gen NKX2-1:** Codifica para un factor de transcripción que desempeña un papel crucial en el desarrollo de la glándula tiroides y otros órganos. Su implicación en la fisiopatología del hipotiroidismo congénito se sugirió al observarse que pacientes con deleciones cromosómicas que abarcaban el locus NKX2-1 presentaban este trastorno. Estudios posteriores encontraron mutaciones puntuales en el gen NKX2-1 que confirmaron su participación en el fenotipo que incluye HC y el síndrome de dificultad respiratoria.

La mayoría de las mutaciones en el gen NKX2-1 ocurren de novo, es decir, no se heredan de los padres y surgen en el individuo afectado por primera vez en la línea germinal. Sin embargo, también se han comunicado algunos casos de transmisión dominante, donde la mutación se hereda de uno de los progenitores afectados y sigue un patrón autosómico dominante.

- **Gen GLIS3:** Está asociado con mutaciones que se han relacionado con pacientes que presentan hipotiroidismo congénito y diabetes neonatal permanente, además de restricción del crecimiento intrauterino, glaucoma congénito, fibrosis hepática y riñones poliquísticos.

- **Gen TSHR:** Puede presentar ciertas mutaciones que conducen a la inactivación del receptor de la hormona estimulante de la tiroides. Este fenómeno fue reportado por primera vez en 1995, y se caracteriza por hipertirotrópinemia asintomática, donde la glándula tiroides muestra un tamaño y captación normal de radioyodo. Desde entonces, se han informado varias mutaciones inactivantes del gen TSHR. Los individuos heterocigotos suelen ser estrictamente normales o pueden presentar una elevación muy leve de la TSH plasmática.

Estos trastornos pueden manifestarse con bocio debido a la acción trófica de la hormona estimulante de la tiroides. Son el resultado de un defecto en cualquiera de los pasos biosintéticos de la hormona tiroidea, como la captación de yodo, la síntesis de tiroglobulina, la organificación del yodo, la acoplación de yodotirosinas y la proteólisis de la tiroglobulina.

Estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, con la excepción de las mutaciones de DUOX2 que pueden tener un patrón de herencia autosómico dominante. El hipotiroidismo producido por estos trastornos generalmente no se asocia con malformaciones congénitas, a excepción de la sordera neurosensorial que puede observarse en mutaciones de la pendrina, una proteína implicada en el transporte de yodo en la glándula tiroides.

Los genes implicados en la presencia de dishormogénesis se mencionan:

- **Gen TPO:** Codifica para la peroxidasa tiroidea, una enzima unida a la membrana que desempeña un papel crucial en la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Se han descrito mutaciones en el gen TPO en diversos grupos étnicos. Hasta ahora, se han identificado más de 60 mutaciones inactivadoras relacionadas con este gen, que incluyen mutaciones, errores de empalme, deleciones e inserciones de nucleótidos. Estas mutaciones son las principales responsables de la dishormogénesis tiroidea, y constituyen uno de los defectos hereditarios más frecuentes en el hipotiroidismo congénito. Se encuentran presentes en prácticamente todos los pacientes con defectos permanentes de organificación del yodo total.
- **Gen DUOX2:** Codifica una de las oxidasas duales que se encuentra en la membrana apical de los tirocitos. Esta enzima es responsable de generar el peróxido de hidrógeno necesario para la incorporación de yodo a la tiroglobulina, un paso esencial en la síntesis de las hormonas tiroideas. Las mutaciones en el gen DUOX2 son una causa de hipotiroidismo congénito. Aunque la mayoría de los casos de dishormogénesis tiroidea se heredan de manera autosómica recesiva, las mutaciones monoalélicas o múltiples de DUOX2 también pueden causar hipotiroidismo debido a la deficiencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂).

- **Gen IYD:** Codifica para una enzima que, junto con NADPH, participa en la desyodación reductora de la monoyodotirosina y la diyodotirosina, que son subproductos de la producción de hormona tiroidea. Esta desyodación conduce a la formación de yoduro libre y tirosina, los cuales pueden reutilizarse en la síntesis de nuevas hormonas tiroideas. La enzima IYD se expresa en el tirocito, el hígado y el riñón.

Se han descrito mutaciones en el gen IYD en varias investigaciones. Las mutaciones bloquean la capacidad de IYD para deshalogenar la monoyodotirosina y la diyodotirosina. La pérdida de actividad de IYD interrumpe el "reciclaje" normal de yoduro intratiroideo y conduce a una secreción urinaria excesiva de monoyodotirosina y diyodotirosina.

Dado que la deficiencia resultante de yoduro puede no manifestarse al nacer, los pacientes con mutaciones bialélicas de IYD pueden parecer normales en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito. Sin embargo, generalmente estos casos se detectan más tarde, entre los 1.5 y los 8 años, debido a las secuelas del hipotiroidismo no tratado. El hallazgo de mutaciones en el gen IYD en un recién nacido con hipotiroidismo congénito indica que el paciente requerirá tratamiento de por vida con hormona tiroidea.

- **Gen TG:** Codifica para producir una proteína llamada tiroglobulina, una de las proteínas más grandes del cuerpo. Esta proteína se encuentra exclusivamente en la glándula tiroidea. La tiroglobulina se combina con el yodo y se modifica para liberar pequeñas moléculas conocidas como hormonas tiroideas. Estas hormonas desempeñan un papel crucial en la regulación del crecimiento, el desarrollo del cerebro y la tasa de reacciones químicas en el metabolismo.

El estudio del gen TG es de gran relevancia para comprender la fisiopatología tiroidea. Se han informado mutaciones en el gen TG humano que se han asociado con hipotiroidismo congénito y bocio simple. Además, ha sido identificado como el principal gen de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune familiar.

- **Gen SLC26A4:** Codifica para una proteína llamada pendrina, que actúa como un transportador de iones cloruro, yoduro y bicarbonato a través de las membranas celulares. La pendrina se produce en varios órganos y tejidos, siendo especialmente importante en el oído interno y la glándula tiroidea. En la tiroidea, la pendrina transporta iones de yoduro fuera de las células tiroideas, lo que es crucial para la producción normal de hormonas tiroideas.

Otra de las etiologías que se han estudiado para hipotiroidismo congénito permanente son los defectos en el receptor de TSH y su señalización. La TSH es el principal regulador de la síntesis y crecimiento tiroideo. Es por ello que ante la presencia de defectos de su receptor dan origen hipoplasia tiroidea.^{22, 23}

7.4.2 Hipotiroidismo Congénito Central.

El hipotiroidismo congénito central es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la disminución de la síntesis, secreción o bioactividad de la hormona estimulante de la tiroides, lo que resulta en una estimulación inadecuada de una glándula tiroides que en condiciones normales sería completamente funcional. El sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo se encuentra bajo regulación central por parte de la hormona liberadora de tirotropina.

Esta hormona se produce en el núcleo paraventricular del hipotálamo y se transporta en su forma madura a través de las vías axonales hacia la eminencia media, donde alcanza las células tirotropas mediante el plexo portal hipotálamo-hipofisario. Una vez allí, la TRH se une a su receptor (RTRH), el cual está compuesto por 7 dominios transmembrana y está acoplado a una proteína Gq.

Esto activa una cascada de señalización intracelular a través de la proteína quinasa C, lo que resulta en la síntesis y secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH es una glicoproteína heterodimérica que consta de una subunidad α (α -TSH) compartida con otras hormonas hipofisarias como la hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y hormona del crecimiento y una subunidad β (β -TSH) específica. Además de su papel en la regulación de la TSH, la TRH también facilita la conjugación de las subunidades α y β de la TSH, así como la glicosilación que le confiere su bioactividad.

Mientras tanto, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) ejerce su función de estimulación y diferenciación en las células foliculares de la glándula tiroides a través de su receptor (RTSH), que también presenta una estructura de 7 dominios transmembrana y está acoplado a una proteína G. La actividad de la TSH está sujeta a regulación a través de mecanismos de retroalimentación positiva por la liberación de TRH en el hipotálamo y negativa por las hormonas tiroideas periféricas, así como por la secreción de somatostatina y dopamina en el hipotálamo. Cualquier modificación en la estructura o función del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, ya sea a nivel central, resulta en la reducción tanto cualitativa como cuantitativa del estímulo trófico ejercido por la TSH sobre la glándula tiroides. Esto conlleva a una disminución en la producción y liberación de las hormonas tiroideas.

7.4.2.1 Etiología

El hipotiroidismo congénito central está relacionado con cambios en el desarrollo de la glándula pituitaria, que incluyen desde su formación morfológica hasta la diferenciación en las diversos tipos de células que la conforman. Este proceso depende de la correcta expresión temporal y espacial de una serie de moléculas de señalización y factores de transcripción.

Las mutaciones que afectan a los genes responsables de estos factores pueden ocasionar hipotiroidismo congénito central, que frecuentemente se presenta junto con la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, lo que da lugar al síndrome de insuficiencia hipofisaria congénita múltiple. Tradicionalmente, los fallos en los genes que participan en las etapas tempranas del desarrollo de la hipófisis se asocian con anomalías fenotípicas fuera de la hipófisis, mientras que las mutaciones en genes que intervienen más tarde no lo hacen.

Tabla 5. Genes implicados a hipotiroidismo congénito central.

Genes	Fenotipo asociado
POU1F1	Ninguno
PROP1	Ninguno
HESX1	Displasia septoóptica
LHX3	Hipoacusia neurosensorial, rectificación cervical, limitación rotación del cuello, anomalías vertebrales, hiperextensibilidad, piel redundante.
LHX4	Arnold Chiari, persistencia canal craneofaríngeo
OTX2	Distrofia de retina hasta anoftalmia, microcefalia, clinodactilia
GLI2	Holoprosencefalia, polidactilia
SOX2	Hipoacusia neurosensorial, atresia de esófago, diplejía espástica, anomalías dentarias
SOX3	Retraso mental, retrognatía, hipoacusia
PITX2	Alteraciones oculares, dentarias, pared abdominal, cardiopatía
FGF8	Displasia septoóptica, Síndrome Kallman.
FGFR1	Síndrome Pfeiffer, Hartsfield, Jackson-Weiss
GLI3	Síndrome Pallister Hall, hamartoma hipotalámico, cefalosindactilia Greig, polidactilia.
PAX6	Aniridia

ARNT2	Hipoplasia frontotemporal, microcefalia, convulsiones, espasticidad, amaurosis postretinal, anomalías renales.
BMP4	Alteraciones oculares, espina bífida, displasia renal, hipospadia, polidactilia
IGSF1	Pubertad disarmónica, macroorquidismo
PNPLA6	Paraplejía espástica, atrofia óptica de Leber, pérdida masa muscular
SHH	Holoprosencefalia, anomalías oculares y dentarias
TCF7L1	Displasia Septoóptica
ZSWIM6	Disostosis acromélica frontonasal
CHD7	Sd Charge
PROKR2	Sd Kallman
TGIF1	Holoprosencefalia

Fuente: A. Chiesa, 2019.

El hipotiroidismo congénito central aislado, específicamente la deficiencia aislada de la hormona estimulante de la tiroides, es poco común. Se han identificado defectos moleculares en cinco genes relacionados con el control de la biosíntesis de TSH: el receptor de la hormona liberadora de tirotrópina, la subunidad beta de la TSH, el factor miembro de la superfamilia de inmunoglobulina de tipo 1, la transducina beta similar al ligada al cromosoma X y el sustrato 4 del receptor de insulina. Cada uno de estos genes presenta características fenotípicas y patrones de herencia distintos, lo que facilita la orientación de los estudios moleculares.²⁴

Tabla 6. Genes implicados en hipotiroidismo congénito central aislado

Gen	Fenotipo	Patrón bioquímico	Herencia
β -TSH	Hipotiroidismo congénito severo	TSH indetectable Elevada subunidad- α	Autosómica recesiva
TRH-R	Ninguno	Test TRH sin respuesta TSH- PRL	Autosómica recesiva
IGSF-1	Pubertad disarmónica, macroorquidismo, déficit PRL, alto IMC.	TSH normal, T3 normal	Ligada al X
TBL1X	Alto IMC, hipoacusia	TSH normal	Ligada al X
IRS4	Ninguno	T3 normal	Ligada al X

Fuente: A. Chiesa, 2019.

7.4.3 Hipotiroidismo Congénito Periférico.

Cuando el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo funciona adecuadamente y la síntesis hormonal y la producción están intactas, las hormonas tiroideas son transportadas para llevar a cabo sus efectos en los órganos diana. Una vez dentro de estas células, las hormonas tiroideas utilizan transportadores específicos, son metabolizadas por las deiodinasas para convertirse en formas activas o inactivas, y luego ejercen sus efectos a través de receptores nucleares complejos. Todos estos procesos están determinados genéticamente y son específicos del tejido en el que ocurren.

Se presentan ocasionalmente situaciones en las que alguno de los procesos involucrados en la acción de las hormonas tiroideas se ve alterado. Estos casos se agrupan bajo el término general de síndromes de insensibilidad a las hormonas tiroideas. El término "resistencia a las hormonas tiroideas" se reserva específicamente para las anomalías que afectan a los receptores nucleares.

7.4.3.1 Alteración en el transporte de T4

Los defectos en el gen del transportador de monocarboxilato 8, ubicado en el cromosoma Xq13.2, son responsables de la reducción en la entrada de la hormona tiroidea T4 a las células cerebrales. Dado que esta patología está ligada al cromosoma X, se manifiesta con un fenotipo severo desde el nacimiento en varones, cuya expresión puede variar según el tipo específico de defecto génico. Las mujeres heterocigotas, al tener un solo alelo defectuoso, pueden presentar un fenotipo menos grave.

El perfil bioquímico de esta condición se caracteriza por niveles bajos de T4 sérica y niveles notablemente elevados de T3 total y libre, con una TSH que puede estar normal o ligeramente elevada. En este contexto de un perfil bioquímico discordante, algunos tejidos están expuestos a niveles elevados de hormonas tiroideas, lo que puede manifestarse como una edad ósea avanzada, niveles elevados de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y un aumento en los productos metabólicos del metabolismo óseo y muscular. Sin embargo, debido al defecto en el transportador, los niveles elevados de T3 no pueden prevenir el daño cerebral debido a la falta de hormonas tiroideas intraneuronales. La causa más común de muerte en estos casos son las complicaciones respiratorias.

7.4.3.2 Alteración en el metabolismo de las hormonas tiroideas

El complejo proteico SECISBP 2 es responsable de facilitar la incorporación de selenio a las selenoproteínas, incluyendo las deiodinasas. La mutación en el gen que codifica

este complejo, localizado en el cromosoma 9q22.2, afecta la función de la deiodinasa tipo 2, lo que resulta en un metabolismo alterado de las hormonas tiroideas y una conversión inadecuada de T4 a T3. La herencia de este defecto es autosómica recesiva y se refleja en un perfil bioquímico que muestra niveles séricos de TSH normales o ligeramente elevados, con niveles de T4 discordantemente altos y T3 bajos.

7.4.3.3 Resistencia a las hormonas tiroideas

El término reservado para la enfermedad causada por la alteración de los receptores nucleares a la hormona triyodotironina (T3) es "resistencia a las hormonas tiroideas". Estos receptores, junto con coactivadores y corepresores, forman un complejo transcripcional que actúa sobre los genes responsables de la acción de las hormonas tiroideas.

El defecto más común reportado es la mutación del gen que codifica la forma β del receptor nuclear a la triyodotironina (T3), ubicado en el cromosoma 3p24.3. En la mayoría de los casos, esta alteración se encuentra en la región de unión al ligando (T3) del receptor, aunque en menor medida también puede afectar la región bisagra o de unión al ADN. En una proporción pequeña de casos, se han descrito anomalías moleculares en los genes responsables de la estructura o función de los coactivadores o corepresores, lo que también podría interferir con la acción adecuada del receptor.

La resistencia a la hormona tiroidea beta es una condición rara causada por mutaciones en el gen THRB. La primera descripción de la RHT β se realizó en 1967 en una familia que presentaba sordera congénita y epífisis punteadas, que es la unión de los centros de osificación formando un único punto irregular y punteado. La prevalencia exacta de la enfermedad no está clara, ya que los programas de detección de rutina para el hipotiroidismo congénito se basan únicamente en la determinación de la hormona estimulante de la tiroides, que con frecuencia es normal en esta condición.

Las mutaciones en el gen THRB han sido asociadas con una alteración en la unión del receptor con la triyodotironina, conservando la capacidad de formar homodímeros y heterodímeros, o bien, una capacidad anómala de disociarse del corepresor en presencia de T3.

La resistencia a la hormona tiroidea alfa es un trastorno caracterizado por manifestaciones de hipotiroidismo que dependen del tejido. Hasta enero de 2022, se han registrado 44 mutaciones del gen THRA en ClinVar. La mayoría de las mutaciones afectan selectivamente el dominio C-terminal del TR α , lo que resulta en una pérdida severa de la función. Otros tipos de mutaciones se asocian con una función alterada del TR α 1 de forma variable. En estos casos, el fenotipo se caracteriza por manifestaciones de hipotiroidismo a nivel neurológico, esquelético, gastrointestinal y cardíaco.²⁵

7.4.4 Hipotiroidismo Congénito transitorio.

El hipotiroidismo congénito transitorio ha sido ampliamente descrito en áreas con deficiencia severa o moderada de yodo, así como en prematuros expuestos perinatalmente a una sobrecarga aguda de yodo, principalmente debido a agentes desinfectantes iodados administrados al recién nacido o a la madre lactante. El uso de fármacos antitiroideos durante el periodo de gestación por una madre diagnosticada con hipertiroidismo se considera como una causa de hipotiroidismo congénito transitorio. Estas causas pueden requerir tratamiento temporal con remplazo de hormona tiroidea y posteriormente suspenderse.

7.4.4.1 Deficiencia de yodo

Desde el inicio de la etapa embrionaria hasta aproximadamente la mitad de la gestación, el feto depende completamente de las hormonas tiroideas maternas. A partir de las semanas 10 a 12, el feto comienza a producir su propia tiroxina, pero esta producción no se vuelve completamente funcional hasta alrededor de la semana 20. El aumento en la producción de hormonas tiroideas maternas se debe a los incrementos progresivos en la hormona gonadotrófica coriónica, los estrógenos y la globulina transportadora de tiroxina.

Durante la segunda mitad del embarazo, las desyodasas placentarias tipo 2 y 3 suministran yodo al feto, lo que es necesario para el desarrollo de su propio eje hipotálamo-pituitario-tiroideo y su sistema nervioso central. Este sistema nervioso central desempeña un papel regulador crucial para proteger al feto de niveles excesivos de tiroxina.

La hormona tiroidea T₃ se une a receptores específicos en las células del sistema nervioso central, activando la transcripción de genes implicados en el crecimiento axonal y dendrítico, la migración celular, la formación de sinapsis y la mielinización. Por otro lado, los bajos niveles de tiroxina materna pueden afectar estos mecanismos de crecimiento neuronal y conexión intercelular, lo que resulta en un daño irreversible en el sistema nervioso central del feto.

El yodo dietético es un micronutriente esencial para la síntesis de hormonas tiroideas, y durante el embarazo se recomienda un aporte promedio de alrededor de 250 µg/día. Esto se debe al aumento diario de la actividad tiroidea, la depuración renal materna y la necesidad de síntesis de hormonas tiroideas para el feto. La deficiencia crónica en la ingesta de yodo resulta en una reducción en la producción y acción de la T₄ libre, lo que a su vez conduce a una mayor estimulación de la glándula tiroidea a través de los

mecanismos de retroalimentación hipofisaria. Esto se manifiesta inicialmente como una hiperplasia tiroidea que no es clínicamente detectable, pero si persisten los niveles elevados de TSH, puede desarrollarse bocio tanto en la madre como en el feto.²⁶

7.4.4.2 Hipertiroidismo materno

El hipertiroidismo materno durante el embarazo puede tener efectos adversos tanto en la gestante como en el feto. Es una condición en que la glándula tiroides de la madre produce un exceso de hormonas tiroideas, está causada principalmente por la presencia de la enfermedad de graves el cual es un trastorno autoinmune en el que los anticuerpos estimulan la tiroides para que produzcan demasiadas hormonas; otra de las causas es la tirotoxicosis gestacional transitoria que puede ocurrir en el primer trimestre debido a los altos niveles de gonadotropina coriónica humana, que pueden estimular la tiroides

Es importante que el hipertiroidismo materno sea diagnosticado y tratado adecuadamente durante el embarazo ya que el exceso de hormonas tiroideas puede llegar al feto provocando una activación de TSH y por lo tanto provocando un hipertiroidismo de fetal. El hipertiroidismo en el embarazo debe de llevar un manejo adecuado ya que el uso de fármacos antitiroideos como lo son el metimazol y el propiltiouracilo debe de utilizarse a dosis bajas con el fin de minimizar el desarrollo de hipotiroidismo en el feto.²⁷

7.4.5 Características clínicas

Es cierto que la mayoría de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito no muestran signos o síntomas evidentes al nacer, lo que dificulta la detección temprana de la enfermedad. Los síntomas pueden desarrollarse gradualmente si el diagnóstico y tratamiento se retrasan. En las primeras semanas de vida, y en la mayoría de los casos, solo se pueden identificar algunos signos sutiles e inespecíficos a través de un interrogatorio dirigido. Es por eso que la detección temprana mediante pruebas de tamizaje neonatal es fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportunos del hipotiroidismo congénito.

Es cierto que la ausencia de signos y síntomas al nacer se debe principalmente al pasaje trasplacentario de hormona tiroidea materna, además de una función tiroidea residual en algunos recién nacidos, como aquellos con hipoplasias, ectopías y dishormonogénesis leves. Sin embargo, los recién nacidos con hipotiroidismo congénito debido a la agenesia tiroidea o a dishormonogénesis severa, que representan los casos más graves de la enfermedad, pueden presentar manifestaciones clínicas más tempranas y necesitan una intervención más urgente y eficaz

Tabla 7. Signos y síntomas de hipotiroidismo congénito

Fascie abotagada
Puente nasal deprimido
Macroglosia
Ictericia prolongada
Hernia umbilical
Distensión abdominal
Retardo en la eliminación del meconio
Fontanela posterior persistente
Piel fría, seca, pálida y moteada
Letargia, hipotonía, reflejos osteotendinosos lentos
Llanto ronco
Pelo escaso, ralo y seco

Fuente: Elaboración propia, 2024.

En el examen físico inicial, los signos más frecuentes de hipotiroidismo congénito incluyen hernia umbilical, macroglosia y piel moteada y fría. La hormona tiroidea es importante para la formación y maduración esquelética, por lo que también pueden presentarse otros signos como una fontanela posterior amplia (>5mm) más allá de la semana de vida y diastasis de suturas.

En una serie de 231 niños evaluados al momento de la confirmación diagnóstica, los signos más frecuentes encontrados fueron ictericia prolongada (78.3%), hernia umbilical (45%), fontanelas amplias y diastasis de suturas (25%), y llanto ronco y débil (23.3%). Estos hallazgos resaltan la importancia de un examen físico completo y la sospecha clínica para el diagnóstico oportuno del hipotiroidismo congénito.

La talla de nacimiento es normal, pero el crecimiento se altera rápidamente si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. El peso al nacer es normal y su progresión puede parecer adecuada por infiltración mixedematosa de los tejidos blandos. Estos niños son macrocéfalos relativos debido al crecimiento compensatorio de la calota intraútero y al menor desarrollo de la base del cráneo, más sensible al defecto tiroideo.

7.4.5.1 Malformaciones congénitas asociadas

Se ha observado que un pequeño pero significativo número de niños con hipotiroidismo congénito presentan otros defectos congénitos, principalmente cardíacos, como defectos del septo atrial o ventricular (10% frente a 3% en la población general). En una serie de 231 recién nacidos con hipotiroidismo congénito, el 2.6% presentaba una cardiopatía congénita asociada. Esta frecuencia es mayor que la observada en la

población general mundial (0.8-1%), pero menor que la reportada por otros autores en el hipotiroidismo congénito (5.5%).^{17, 28}

7.5 CAPITULO V ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO ASOCIADAS AL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

7.5.1 Procesamiento visoespacial.

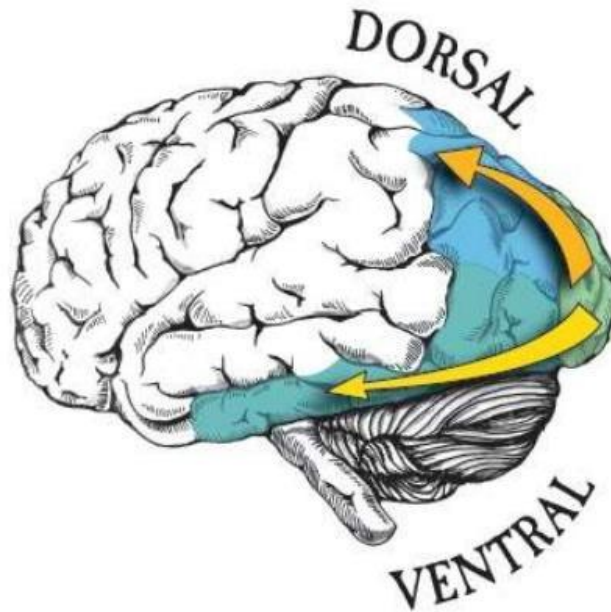
Las habilidades visoespaciales son aquellas funciones cerebrales que están relacionadas con la capacidad de una persona de ubicarse en el espacio, resolver problemas con intencionalidad y direccionalidad, de una manera apropiada, formular objetivos y metas claras, planificar y ejecutar de manera adecuada, abstraer información y prestar atención.

El desarrollo visoespecial tiene dos grandes sistemas corticales uno es el encargo de identificar la que vemos, al que denominamos como sistema del que y otro encargado de ubicar espacialmente visto denominado sistema del dónde, ambos sistemas tiene una terminación en la corteza cerebral. Las rutas del primer sistema, encargado de reconocer lo que observamos, transcurren desde el lóbulo occipital hasta el lóbulo temporal, constituyendo así el sistema visual ventral. Por otro lado, las vías del segundo sistema, que nos suministran datos espaciales vinculados con la ubicación de los objetos que percibimos, se extienden desde el lóbulo occipital hasta el lóbulo parietal, conformando la vía visual dorsal.

El sistema ventral se encarga de proporcionar información detallada sobre las características de los objetos, como su tamaño y forma. En otras palabras, emplea un sistema de comparación métrica entre objetos para reconocerlos. Por otro lado, el sistema dorsal convierte la información visual en coordenadas para coordinar comportamientos motores con la ubicación de los objetos. Este sistema visual está especialmente sensibilizado a la percepción del movimiento de los objetos y, a su vez, tiene cierto control sobre las acciones que una persona realiza cuando sus movimientos involucran objetos en movimiento. También se ha sugerido que los dos sistemas visuales podrían estar influenciados por otros sistemas cerebrales, como los sistemas de control de la atención y ejecutivo.

En este sentido, la vía visual dorsal podría tener una función semiautónoma que funcionaría bajo el control de las funciones ejecutivas. Estas funciones ejecutivas, a su vez, recibirían información del procesamiento visual ventral.

Figura 7. Sistema visual ventral y sistema dorsal.



Fuente: A. Roselli, 2018

La habilidad para navegar en un espacio se fundamenta en la interacción entre el sistema visual y el sistema motor. Durante su primer año de vida, el niño interactúa con el entorno y percibe objetos en su campo visual, lo que le brinda la oportunidad de actuar sobre ellos, ya sea siguiéndolos con la mirada, alcanzándolos o agarrándolos con la mano, lo que contribuye al desarrollo de la percepción del espacio visual. Con el tiempo, el niño empieza a comprender que los objetos se perciben a diferentes distancias con respecto a él mismo (espacio egocéntrico) o con respecto a otros objetos (espacio allocéntrico).

Inicialmente, la respuesta del sistema motor al reconocimiento visual puede ser algo refleja, es decir, todos los objetos pueden generar la misma respuesta motora. Sin embargo, con el tiempo, esta respuesta se vuelve más intencional, por ejemplo, el niño solo intenta agarrar objetos pequeños. Esto conduce a una mejor atención visual, con la selección de información visual específica y la inhibición de la información visual no específica, lo que resulta en una atención visual cada vez más selectiva por parte del niño.

Uno de los primeros comportamientos que evidencian el control visual para la acción en los niños es su intento por alcanzar un objeto. Este proceso comienza en los primeros meses de vida y comprende varias etapas. Las lesiones en las áreas de asociación occipito-temporales pueden ocasionar cambios en el reconocimiento visual, como la agnosia visual, que afecta la capacidad de reconocer objetos o caras. Por otro

lado, la disfunción de las áreas de asociación occipito-parietales puede alterar la percepción de distancias y profundidades.

Esto implica una disociación en el cerebro entre las áreas involucradas en el análisis e interpretación de estímulos visuales y las áreas responsables de la localización espacial. Por lo tanto, una evaluación completa debería examinar el funcionamiento de ambas habilidades visuales. Generalmente, se considera que el hemisferio derecho es el principal mediador de las habilidades visoespaciales. Sin embargo, en casos de lesiones bilaterales, pueden presentarse agnosia visual y alteraciones en la apreciación de distancias de manera simultánea.²⁹

7.5.2 Discapacidad intelectual

Se define como la adquisición lenta e incompleta de habilidades cognitivas a lo largo del desarrollo humano, lo que implica que la persona pueda tener dificultades para comprender, aprender y recordar información nueva. Estas dificultades se presentan durante el crecimiento y afectan el nivel general de inteligencia, incluyendo habilidades cognitivas, motoras, sociales y de lenguaje. La Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (AAIDD) describe la discapacidad intelectual como una serie de limitaciones significativas tanto en el funcionamiento como en la conducta adaptativa. Estas limitaciones se manifiestan en habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas.

Como ya se ha mencionado el neurodesarrollo es un proceso dinámico y continuo, orientado a la progresiva adquisición de habilidades que permiten a la persona alcanzar su independencia y adaptarse a su entorno. Este proceso es complejo y resulta de la interacción entre la maduración del sistema nervioso, otros órganos y sistemas, el ambiente y los estímulos recibidos.

La producción de diferentes conexiones sinápticas en las neuronas durante el periodo prenatal las cuales podrán ser moldeadas según la exposición a factores y experiencias que modifican su conformación de forma permanente. Dentro de estos acontecimientos que pueden ocurrir y se ven afectadas estructuras cerebrales se menciona al hipotiroidismo congénito y a la relación que tiene con un adecuado neurodesarrollo.⁴⁶

Tabla 8. Trastornos del desarrollo intelectual

Leve		
Dominio conceptual	Dominio social	Dominio practico
<ul style="list-style-type: none"> • Preescolar: No puede haber manifestaciones. • Escolares: Dificultades en el aprendizaje. (lectura, escritura). 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmaduro en cuanto en las relaciones sociales • La comunicación, la conversación y el lenguaje son más concretos o inmaduros • Dificultades de regulación de la emoción y el comportamiento que son apreciadas por sus iguales en situaciones sociales • Comprensión limitada del riesgo en situaciones sociales; riesgo de ser manipulado por los otros 	<ul style="list-style-type: none"> • Apropiado a la edad en el cuidado personal • Habilidades recreativas son similares • Competencia en trabajos que no destacan en habilidades conceptuales • Precisan ayuda para tomar decisiones sobre el cuidado de la salud y para aprender a realizar de manera competente una vocación que requiere habilidad

Moderado		
Dominio conceptual	Dominio social	Dominio practico
<p>Habilidades conceptuales notablemente retrasadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preescolar: Desarrollo lento en lenguaje y habilidades pre académicas. • Escolares: Progreso lento y notablemente 	<ul style="list-style-type: none"> • Notables diferencias respecto a sus iguales en el comportamiento social y comunicativo • Lenguaje hablado mucho menos complejo. • Capacidad de relación vinculada a la familia y los amigos • Puede tener amistades satisfactorias • Pueden no percibir o interpretar con precisión las señales sociales 	<ul style="list-style-type: none"> • Con aprendizaje puede responsabilizarse de sus necesidades personales (como comer, vestirse), de las funciones excretoras, la higiene personal, de las tareas domésticas. • Se requiere ayuda continua para lograr un nivel de funcionamiento

<p>reducido del aprendizaje. Precisan de ayuda para todas las habilidades académicas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El juicio social y la capacidad para tomar decisiones son limitados, y los cuidadores han de ayudar al individuo en las decisiones de la vida • La amistad con los iguales en desarrollo con frecuencia está afectada por limitaciones de la comunicación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede realizar trabajos con baja exigencia en habilidades conceptuales y de comunicación • Pueden llevar a cabo una variedad de habilidades recreativas • Una minoría presenta comportamiento inadecuado con problemas sociales
---	---	---

Grave		
Dominio conceptual	Dominio social	Dominio practico
<ul style="list-style-type: none"> • Las habilidades conceptuales reducidas • Poca comprensión del lenguaje escrito o de conceptos que implican números, cantidades, tiempo y dinero • Los cuidadores proporcionan un grado notable de ayuda para la resolución de problemas durante toda la vida 	<ul style="list-style-type: none"> • El lenguaje hablado está bastante limitado en cuanto a vocabulario y gramática. Se puede complementar con medidas aumentativas • Los individuos comprenden el habla sencilla y la comunicación gestual • El habla y la comunicación se centran en el aquí y ahora dentro de acontecimientos cotidianos. El lenguaje se utiliza para la comunicación más que para la explicación • La relación con los miembros de la familia y otros parientes son 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesita supervisión constante y ayuda para todas las actividades de la vida cotidiana. • No puede tomar decisiones responsables en cuanto al bienestar propio. • La adquisición de habilidades implica un aprendizaje a largo plazo y ayuda constante • En una minoría, existe comportamiento inadecuado que incluye autolesiones

	fuelle de placer y de ayuda	
--	-----------------------------	--

Profundo		
Dominio conceptual	Dominio social	Dominio practico
<ul style="list-style-type: none"> Las habilidades conceptuales implican generalmente en el mundo físico más que procesos simbólicos. Utilizan objetos dirigidos para un objetivo para el cuidado de si mismo. Algunas habilidades visoespaciales como la concordancia y clasificación basada en características físicas. La existencia concurrente de alteraciones motoras y sensitivas puede impedir un uso funcional de los objetos 	<ul style="list-style-type: none"> Comprensión muy limitada de la comunicación simbólica en el habla y la gestualidad Puede comprender algunas instrucciones o gestos sencillos Expresa su propio deseo y sus emociones mediante comunicación no verbal y no simbólica Disfruta de la relación con miembros bien conocidos de la familia, cuidadores y otros parientes, y da inicio y responde a interacciones sociales a través de señales gestuales y emocionales La existencia concurrente de alteraciones sensoriales y físicas puede impedir muchas actividades sociales 	<ul style="list-style-type: none"> Dependencia para aspectos del cuidado físico diario, la salud y la seguridad Si no presentan alteraciones físicas graves pueden ayudar en algunas de las tareas de la vida cotidiana en el hogar, como llevar los platos. Actividades recreativas: disfruta escuchando música, viendo películas, saliendo a pasear, actividades acuáticas, todo ello con la ayuda de otros La existencia concurrente de alteraciones físicas y sensoriales es un impedimento frecuente para la participación en actividades

Fuente: DSM- 5, 2014

7.5.2.1 Coeficiente intelectual

El cociente intelectual es una puntuación derivada de una serie de pruebas o test. Existen numerosos tipos de test diseñados para medir tanto habilidades generales como específicas, tales como lectura, aritmética, vocabulario, memoria, conocimiento general, razonamiento abstracto, habilidades visuales y verbales, entre otras. Entre los test que evalúan el CI se incluyen la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, la Stanford-Binet, la Batería de Evaluación de Kaufman para Niños y la Escala de Matrices Progresivas de Raven. Tradicionalmente, la puntuación del CI se calculaba dividiendo la edad mental de la persona por su edad cronológica, y luego multiplicando el resultado por 100. Actualmente, los resultados de las pruebas se estandarizan utilizando una muestra representativa de la población.

Las puntuaciones de CI para los niños se comparan con las de otros niños de la misma edad, estableciendo una media de 100 con una desviación estándar de 15 puntos. Así, el 95% de la población tiene puntuaciones dentro de dos desviaciones estándar de la media. Aunque el coeficiente intelectual puede variar ligeramente con la edad, es un concepto notablemente estable y un fuerte predictor del éxito personal. El CI tiene un componente hereditario significativo, pero los factores ambientales también influyen considerablemente. La heredabilidad del CI aumenta con la edad: puede ser tan baja como 0,2 en la infancia, 0,4 en la adolescencia y hasta 0,8 en la adultez. A pesar de parecer un concepto sencillo, el CI ha sido objeto de mucha controversia.^{30, 31, 32}

7.5.3 Procesamiento sensorial y motor.

Cada vez que tocamos, escuchamos, vemos, probamos y olemos algo, empleamos nuestros sentidos para que diversos estímulos entren en el sistema nervioso central. En este lugar, dichos estímulos son procesados y organizados, transformándose en respuestas motoras y conductuales. Este proceso se denomina procesamiento sensorial. Sin embargo, en algunas personas hay disfunciones en la integración de estos estímulos, lo que provoca conductas desadaptativas que afectan el desarrollo, el aprendizaje y la participación en las actividades cotidianas.

El procesamiento sensorial es un proceso neurobiológico compuesto por varias fases cruciales para evaluar la conducta de un niño. La primera fase es el registro sensorial, que determina si el niño percibe un estímulo sensorial. Si el niño percibe el estímulo, pasa a la fase de modulación sensorial. Una vez que la persona registra el entorno, que puede contener mucha información, se necesita un filtro en el SNC para procesar la información relevante y excluir la irrelevante o distractora.

Esto busca regular la respuesta nerviosa y, en consecuencia, la respuesta expresada en su nivel de alerta y conducta. Así, el nivel de alerta, descrito en la

integración sensorial, se refiere a reacciones neuronales vinculadas a la detección de información que activa el sistema nervioso simpático.

En una tercera fase, si el niño logra una adecuada modulación del estímulo sensorial, ocurre la discriminación sensorial. Esto se refiere a la capacidad de detectar y reconocer el estímulo, permitiendo interpretar y darle un significado a la información sensorial. De este modo, cualquier alteración en alguna de las fases mencionadas puede causar disfunciones en el procesamiento de los diversos estímulos sensoriales, impactando negativamente en el desempeño diario del niño.

7.5.3.1 Trastorno de la modulación sensorial

Esto ocurre cuando los niños tienen dificultades para responder al estímulo sensorial con un comportamiento adecuado, acorde con la naturaleza e intensidad del estímulo. La modulación sensorial es una competencia que se desarrolla a lo largo de la primera infancia, a partir del temperamento, desarrollo cerebral y experiencias del niño. Implica la capacidad de regulación y organización de las respuestas a un estímulo sensorial según grado intensidad y naturaleza, de manera que el niño logre mantener un desempeño y adaptación del contexto adecuado. Dentro de este trastorno se mencionan los siguientes subtipos:

- **Hiperresponsividad sensorial**

Existe un umbral bajo, por lo que la persona responde de manera exagerada, más rápida, intensa o duradera que alguien con una respuesta sensorial típica. Esto puede ocurrir en uno o más sistemas sensoriales. Son respuestas automáticas e inconscientes que, al ser desadaptativas, activan el sistema simpático, generando una respuesta de lucha, huida o congelamiento. Esta condición puede afectar a uno o varios sentidos. En cuanto a la visión pueden presentar una sensibilidad extrema a las luces brillantes, en la audición una reacción exagerada a los sonidos fuertes o inesperados, en el tacto incomodidad con ciertas texturas o contacto físico inesperado y en cuanto a las características olfativas y gustativas un rechazo a ciertos sabores y olores que pueden parecer normales para otras personas.

- **Hiporresponsividad sensorial**

Poseen un umbral más alto, mostrando indiferencia o no respondiendo a estímulos sensoriales. Este comportamiento suele no detectarse en la infancia, siendo el niño considerado no problemático o no demandante. Al crecer, pueden necesitar estímulos de alta intensidad para involucrarse en tareas o en una simple interacción social, y ser catalogados como indiferentes, desmotivados o distraídos en la sala de clases.

Dentro de las características que pueden presentar estos pacientes tenemos: en cuanto al área visual una falta de reacción a las luces brillantes o movimientos rápidos,

en el área auditiva no responder a sonidos fuertes o a su nombre cuando se le llama, en lo táctil no notan cuando se le toca o no reacciona a temperaturas extremas y en cuanto al área olfativa y gustativa preferencia por alimentos con sabores muy fuertes o no notar olores intensos.

- **Búsqueda sensorial**

Poseen un umbral más alto, pero generan una respuesta activa de búsqueda de sensaciones. Anhelan una cantidad o tipo inusual de información sensorial y parecen tener un deseo insaciable de sensaciones. Este patrón puede llevar a comportamientos de impulsividad, sobreexpresión de afecto sin respetar el espacio físico de los demás, descuido e incapacidad para reconocer el peligro. En la búsqueda de sensaciones el niño busca una estimulación más intensa. Se caracteriza por respuestas emocionales relacionadas con la falta de preocupación por los demás, incapacidad de regulación de la intensidad o duración de las interacciones y alta activación comportamental.

7.5.3.2 Trastorno motor de base sensorial

Poseen un patrón postural inadecuado, junto con dificultades de coordinación y equilibrio, además de dificultades en la ejecución motora en actividades de la vida diaria, como resultado de una disfunción sensorial. Los niños con este tipo de trastorno pueden tener problemas para realizar tareas cotidianas como caminar, alcanzar objetos o mantener una postura adecuada. Se puede manifestar con problemas en la coordinación, equilibrio deficiente, dificultad en actividades motoras finas, hipotonía o hipertonía, sensibilidad alterada y fatiga, los cuales pueden variar de en intensidad y presentación de una persona a otra.

- **Dispraxia**

También es conocida como trastorno del desarrollo de la coordinación que e caracteriza por la disminución de la capacidad para idear, planificar y ejecutar nuevas acciones. Suelen presentar debilidades en la coordinación motora gruesa, fina y oral-motora. Pueden ser propensos a accidentes debido a la dificultad para graduar sus movimientos o fuerzas, orientar su cuerpo en el espacio o manejar las distancias en relación con los objetos. Esto se observa a menudo en niños con pocas habilidades deportivas; tareas como vestirse, montar una bicicleta o utilizar ciertos utensilios se realizan de forma lenta o imprecisa.

- **Trastorno postural**

Es la dificultad para estabilizar y activar el cuerpo durante el movimiento o en reposo. Se caracteriza por una tensión muscular inapropiada, ya sea hipotónica o hipertónica, y por un control deficiente de las contracciones musculares. Esto puede observarse en un equilibrio pobre, estabilidad deficiente, dificultades para cambiar las cargas de peso y

rotar el tronco. A menudo, pueden desplomarse desde una posición de pie o sentada, y no pueden mover o mantener fácilmente el cuerpo o las extremidades en posiciones antigravitatorias.

7.5.3.3 Trastorno de la discriminación sensorial

Los niños pueden percibir el estímulo sensorial, pero tienen dificultad para interpretar sus cualidades. Algunos ejemplos según cada sistema sensorial incluyen: localizar dónde han sido tocados, reconocer si se debe aplicar mucha o poca fuerza para realizar una acción, identificar diferencias de peso entre diferentes materiales, localizar un sonido proveniente de la izquierda o derecha, y reconocer diferencias espaciales entre dos imágenes. Los trastornos de discriminación sensorial están compuesto por 8 subtipos el visual, auditivo, propioceptivo, vestibular, táctil, olfativo, gustativo e interoceptivo, los cuales pueden estar presentes con un desorden de uno o más sentidos, causando dificultades para interpretar la información en la diferenciación de estímulos. ^{33,34}

7.5.4 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un patrón específico de comportamiento y funcionamiento cognitivo. Se inicia en la infancia y puede evolucionar con el tiempo, y es susceptible de provocar graves dificultades en el funcionamiento cognitivo, educativo o laboral y social del individuo, tanto en el presente como en el futuro. Este trastorno tiene una prevalencia en la edad pediátrica, que llega a afectar hasta al 7% de los niños en la escolar y persiste en un 4.5% de los adultos. Se produce ante una alteración en la recaptación presináptica de dopamina y noradrenalina que desequilibra el funcionamiento de los circuitos frontoestriado, mesolímbico o frontocerebeloso. Esta situación desencadena un funcionamiento anómalo de los mecanismos de autocontrol y función ejecutiva de nuestro cerebro.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad se caracteriza por la presencia, en un grado desproporcionadamente alto para lo esperado según el nivel de desarrollo, de síntomas de hiperactividad, impulsividad e inatención. Estos síntomas generan dificultades en al menos dos áreas importantes de la vida del niño, y suelen estar presentes antes de los 12 años de edad, sin que se deban a problemas médicos, abuso de sustancias u otros trastornos psiquiátricos. ^{35, 36}

Tabla 9. Criterios para TDAH

<ul style="list-style-type: none"> • 6 síntomas de inatención o 6 de hiperactividad-impulsividad (en niños menores de 17 años), 5 en adolescentes de 17 años de edad y adultos • Al menos 6 meses, inapropiado para el nivel de desarrollo • Causan problemas antes de los 12 años de edad • Problemas en 2 o más ambientes (casa, colegio) • Alteración de la función social, académica o laboral • No sólo en el curso de otra enfermedad (autismos, esquizofrenia), no se explica mejor por otra enfermedad (trastornos de humor, ansiedad, disociativo, de personalidad)
<p>Inatención</p> <ul style="list-style-type: none"> • Errores por descuido, no atiende a detalles • No mantiene la atención en los trabajos • Parece que no escucha • No acaba trabajos o no completa órdenes • Desorganizado en las actividades • Rechaza las tareas de esfuerzo mental • Pierde cosas necesarias • Distráido por estímulos externos • Olvidadizo en las actividades diarias
<p>Hiperactividad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mueve manos y pies, en el sitio (enreda) • Se levanta en clase • Corre y trepa demasiado • No puede jugar en silencio • Siempre en marcha • Habla excesivamente • Responde impulsivamente • No espera su turno • Interrumpe o se mete en conversaciones

Fuente: DSM-5, 2014

En el 2020 se describió que niños nacidos de madres con niveles bajos de hormonas tiroideas durante el primer trimestre de embarazo presentan un aumento hasta de un 28% en el riesgo de ser diagnosticados con TDAH. Esto debido a la importancia de las hormonas tiroideas en el neurodesarrollo. ³⁶

7.5.5 Trastornos en el lenguaje

El lenguaje es el medio para comprender y comunicarse con los demás, y es esencial para la interacción social. Además, el desarrollo temprano del lenguaje sienta las bases para su funcionamiento a lo largo de la niñez. Los trastornos del lenguaje configuran un grupo de patologías muy diversas en relación con su origen, evolución y por lo tanto con diferente tratamiento y pronóstico. Se caracterizan por un déficit en la comprensión, en la comprensión, en la producción y en el uso del lenguaje.

Los trastornos en el lenguaje incluyen deficiencias en el lenguaje, el habla y la comunicación que no pueden atribuirse a déficits auditivos o sensoriales, disfunciones motoras, otras afecciones en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo, las cuales pueden influir en el desarrollo de competencias del lenguaje, tanto receptivo como expresivo. La sospecha de estos trastornos puede realizarse desde los primeros meses de vida, al notar que no se cumplen los hitos del desarrollo conforme la edad. Algunos de los trastornos tienen una correlación con factores genéticos, ambientales, fisiológicos, anatómicos, siendo la base genética el componente más complejo.

Tabla 10. Señales de alerta de trastornos del lenguaje

Edad	Señales de alerta
3 – 4 meses	Llanto débil No produce sonidos
6 meses	Falta de capacidad para reír, vocalizar, responder a sonidos, participar en interacciones vocales recíprocas.
9 meses	Falta de respuesta diferencial a nombre o balbuceo. No presta interés a los juegos.
12 meses	Incapacidad para señalar objetos o acciones Falta de uso de gestos, como negar con la cabeza para decir “no” Incapacidad para participar en rutinas verbales, como la capacidad de saludar con la mano para decir “adiós” Sin uso de mamá o papá específicamente para un padre No responde a su nombre
18 meses	Menos de 5 palabras No seguir ordenes simples No señala, miro o toca objetos Falta de respuesta de palabras: Mira, dame, ven.
24 meses	Vocabulario de menos de 50 palabras

	No combina palabras No comprende ordenes simples Lenguaje ecolalico
36 meses	No responde a denominación de objetos o acciones familiares fuera de contexto Ininteligibilidad de la mayor parte de sus producciones Ausencia de combinación de dos palabras
4 – 5 años	No pronuncia bien la mayoría de los sonidos del lenguaje Uso de frases de tres palabras o menos Omisión de nexos, pronombres, artículos o verbos en las frases Vocabulario reducido No responde al ¿qué? o al ¿dónde?, referidos a historias familiares Dificultad para narrar sucesos que le han ocurrido Tiene dificultad en comprender, cuando las frases son largas, complejas o su significado es abstracto
6 años	Persisten dificultades de articulación Errores en la estructura de las frases Dificultad en la comprensión de oraciones Dificultad en tareas de atención sostenida Tartamudeo

Fuente: Elaboración propia, 2024.

Dentro de los trastornos del lenguaje se mencionan:

- **Trastornos del lenguaje**

En el cual existen dificultades persistentes en la adquisición y uso del lenguaje en todas las modalidades, debido a deficiencias en la comprensión o en la producción que incluye, vocabulario reducido, estructura gramatical limitada y deterioro del discurso. Puede incluir la disfemia, trastornos en lenguaje receptivo y expresivo, como la afasia y trastorno específico del lenguaje, así como trastornos del desarrollo en el lenguaje y retrasos en el mismo.

Dentro de los trastornos del lenguaje se menciona a la dislalia que son alteraciones en la expresión sonora de fonemas, un trastorno del desarrollo de la pronunciación sin que haya defectos anatómicos, motores o neurolingüísticos. Si un niño presenta una emisión inmadura de ciertos fonemas de forma persistente más allá de los cuatro años de vida, requiere un estudio y abordaje específico. Los fonemas más afectados son /s/, /r/, /l/ y /d/. El trastorno puede consistir en una omisión para simplificar una combinación de consonantes.

- **Trastorno fonológico**

Se presenta como dificultad persistente en la producción fonológica que interfiere con la inteligibilidad del habla o impide la comunicación de mensajes. Afecta la capacidad de los niños para pronunciar los sonidos del habla de manera correcta debido a dificultades en la organización y producción de los sonidos del lenguaje. Estas dificultades van más allá de los errores comunes en el desarrollo del habla y pueden afectar la inteligibilidad y comprensión del niño. Esta alteración causa limitaciones en la comunicación eficaz que interfieren en la participación social, logros académicos de forma individual.

Dentro de los criterios diagnósticos tenemos: incapacidad para utilizar los sonidos del habla esperables evolutivamente y propios de la edad e idioma del sujeto; las deficiencias de la producción de los sonidos del habla interfieren en el rendimiento académico o laboral y en la comunicación social; Si hay un retraso mental, un déficit sensorial o motor del habla o una privación ambiental, las deficiencias del habla exceden de las habitualmente asociadas a estos problemas.

- **Trastorno de la fluidez de inicio en la infancia**

Son alteraciones en la fluidez y organización temporal del habla que son inadecuadas para la edad y las habilidades de lenguaje y persisten con el tiempo. Este trastorno incluye repetición de sonidos y sílabas, prolongación de sonidos de consonantes y vocales, palabras fragmentadas, bloqueo audible, circunloquios y repetición de palabras completas monosilábicas. Esta alteración causa ansiedad al hablar o limitaciones en la comunicación eficaz, la participación social, el rendimiento académico de forma individual.

Los principales síntomas del trastorno de fluidez verbal, son las repeticiones, prolongaciones y fragmentaciones de sonidos y palabras, los bloqueos, los circunloquios y la tensión, los cuales pueden tener diferente intensidad. Los cuales se pueden clasificar desde una tartamudez muy ligera hasta una muy grave a través del uso de la escala de Wingate.

- **Trastornos de la comunicación social**

Se presentan como dificultades persistentes en el uso social de la comunicación verbal y no verbal, que suele manifestarse por deficiencias en el uso de la comunicación para propósitos sociales como saludar y compartir información, deterioro de la capacidad para cambiar la comunicación de forma que se adapte al contexto, dificultades para seguir las normas de conversación y para comprender lo que no se dice explícitamente. ^{37, 38}

7.6 CAPITULO VI TAMIZAJE NEONATAL

7.6.1 Historia.

Los programas de tamizaje neonatal son una de las estrategias más efectivas de la medicina preventiva a nivel mundial. Tienen como finalidad detectar enfermedades metabólicas congénitas antes de que aparezcan los síntomas clínicos, permitiendo así iniciar un tratamiento temprano y mejorar el pronóstico. Los primeros tamizajes se realizaron en el año de 1960, gracias al bacteriólogo estadounidense Robert Guthrie, quien con unas gotas de sangre sobre un papel secante y una analítica simple inicio a realizar cribados de fenilcetonuria neonatal. Con los años se fue ampliando el conocimiento y las aplicaciones de los tamizajes.

En la década de 1970, se publicaron los primeros estudios que mostraban que el coeficiente intelectual de un niño con hipotiroidismo congénito estaba fuertemente influenciado por la edad a la que se comenzaba el tratamiento. Estos hallazgos motivaron a algunos investigadores a desarrollar un programa de cribado para detectar el hipotiroidismo congénito con el objetivo de prevenir la discapacidad intelectual y mejorar el desarrollo neurológico de estos pacientes. En 1973, Jean H. Dussault llevó a cabo el primer programa de tamizaje metabólico neonatal para detectar hipotiroidismo congénito en Quebec, Canadá.

Inicialmente, la técnica empleada consistía en medir los niveles de tiroxina (T4) en sangre total utilizando radioinmunoanálisis y recolectando la muestra en papel filtro. En los años siguientes, durante la misma década de los 70, se implementaron programas de cribado en Inglaterra, Francia y Estados Unidos de América. Además, se desarrollaron ensayos para medir los niveles de tirotrópina (TSH) y globulina fijadora de T4 (TBG) con el fin de reducir los resultados falsos positivos y mejorar la efectividad de estos programas.

Actualmente, el cribado para la detección de hipotiroidismo congénito es una práctica común en la mayoría de los países de Europa, Asia y América Latina. Sin embargo, a nivel mundial, aproximadamente el 70% de los recién nacidos no tienen acceso a un programa de tamizaje metabólico neonatal. En México, desde 1998, el tamizaje para detectar hipotiroidismo congénito es una prueba obligatoria para todos los recién nacidos. El objetivo del programa no solo es hipotiroidismo congénito severo y permanente, sino también en sus formas moderadas permanentes y transitorias, ya que estas también se verán beneficiadas en un diagnóstico y tratamiento oportuno. ^{39, 40}

7.6.2 Estrategias de tamizaje de hipotiroidismo congénito.

La detección del hipotiroidismo congénito primario se ha implementado en la mayoría de los países del mundo. Es esencial que al iniciar un nuevo programa, se tome una decisión sobre el alcance del cribado, definiendo la estrategia para seleccionar la prueba a utilizar. El objetivo del tamizaje de hipotiroidismo congénito debe ser identificar todas las formas de esta enfermedad, ya sean leves, moderadas o graves, con un énfasis especial en la detección de los casos graves, donde la morbimortalidad es alta si la enfermedad no se detecta a tiempo. Desde que se informaron los resultados de los primeros programas de cribado, surgió la controversia sobre cuál era el método de detección más efectivo para el hipotiroidismo congénito: la medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o la de tiroxina (T4).

El uso de la TSH era más específico para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, mientras que la T4 mostraba una mayor sensibilidad. Inicialmente, la mayoría de los países de Norteamérica optaron por medir primero la T4, seguida de la determinación de la TSH en aquellos con niveles de T4 por debajo de un cierto umbral. Por otro lado, en Europa se prefería la medición primaria de la TSH. Sin embargo, con el avance en la precisión de los ensayos de TSH y la mejora en su sensibilidad, la mayoría de los programas en todo el mundo han cambiado a la medición primaria de la TSH.

Esto ha aumentado la especificidad y ha reducido el número de resultados falsos positivos y el costo asociado. En la actualidad, la mayoría de los estados en Estados Unidos, Canadá, Europa y México realizan una medición primaria de la TSH o una medición simultánea de la TSH y la T4.

7.6.2.1 Toma de TSH

La medición inicial de la hormona estimulante de la tiroides es la prueba más sensible para detectar el hipotiroidismo congénito. Esta estrategia permite identificar la mayoría de los casos de hipotiroidismo primario, pero podría no diagnosticar otras condiciones, como el hipotiroidismo central, la hipotiroxinemia, la deficiencia de tiroglobulina y la elevación tardía de TSH que se observa en los niños prematuros.

La sensibilidad y especificidad informadas para esta estrategia son del 97.5% y 99%, respectivamente. Sin embargo, estos valores pueden variar dependiendo de los umbrales de TSH utilizados por cada programa de detección. Los puntos de corte para los niveles de la hormona estimulante de la tiroides en los programas de cribado de hipotiroidismo congénito varían de 5 a 20 $\mu\text{UI/mL}$ alrededor del mundo, y estos valores se refieren a unidades en sangre.

La determinación de estos valores se basa en la evaluación conjunta de factores como el protocolo de cribado utilizado (TSH, T4 o ambos), el tipo de muestra recolectada ya sea de sangre del cordón umbilical o sangre del talón, la edad en la que se toma la muestra <48 horas o ≥48 horas de vida, así como las características regionales.

Para detectar tempranamente el hipotiroidismo congénito primario, generalmente se realiza una medición de la hormona estimulante de la tiroides aproximadamente a las 48 horas después del nacimiento, con el fin de evitar la elevación fisiológica inicial de esta hormona. La muestra de sangre capilar se obtiene mediante una punción en el talón del recién nacido y se coloca en papel absorbente.

7.6.2.2 Toma de T4

Esta estrategia detecta tanto los casos de hipotiroidismo congénito primario como los de hipotiroidismo congénito central. Sin embargo, no logra identificar casos de hipotiroidismo subclínico o compensado, donde la hormona estimulante de la tiroides (TSH) está elevada pero la tiroxina (T4) se mantiene dentro de los rangos normales.

Además, aumenta el número de resultados falsos positivos en recién nacidos prematuros y en aquellos con bajo peso al nacer, así como en bebés críticamente enfermos, donde la hipotiroxinemia transitoria es una condición común. Fuera del continente europeo la estrategia más utilizada consiste inicialmente medir los niveles de tiroxina total (T4 total) con una medición adicional de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en aquellos pacientes cuyos niveles de T4 total estén por debajo del límite inferior establecido por el laboratorio correspondiente.

Con este método, además de detectar el hipotiroidismo primario, teóricamente serían identificables los casos de hipotiroidismo congénito central, así como las deficiencias de globulina transportadora de tiroxina que presenten valores bajos de hormona tiroidea. Se calcula que hay una tasa de falsos positivos más alta en comparación con el método de medición primaria de la hormona estimulante de la tiroides y su confirmación posterior con tiroxina, especialmente en recién nacidos de bajo peso y prematuros, quienes pueden experimentar hipotiroxinemia transitoria.

En otros países la estrategia que se utiliza se lleva a cabo inicialmente la medición primaria de la tiroxina total, con la adición de la medición de la hormona estimulante de la tiroides y la globulina transportadora de tiroxina en la misma muestra de sangre, en los casos en que los niveles de T4 total estén por debajo del límite inferior de normalidad establecido por cada laboratorio. Este método detecta eficazmente el hipotiroidismo congénito primario y también ha mejorado la eficacia del diagnóstico de hipotiroidismo congénito central, al tiempo que reduce los resultados falsos positivos en casos de hipotiroxinemia o hipertirotropinemia.

7.6.2.3 Toma simultanea T4 y TSH

Este procedimiento implica medir tanto la hormona estimulante de la tiroides como la tiroxina en la muestra de sangre obtenida del talón del recién nacido, utilizando dos técnicas diferentes. Esto se debe a que utilizar un solo reactivo con anticuerpos para ambas hormonas disminuiría considerablemente la sensibilidad para ambas. Aunque el propósito principal del cribado neonatal no es la detección del hipotiroidismo congénito central, esta estrategia permite identificarlo, ya que no puede ser detectado mediante el análisis exclusivo de la hormona estimulante de la tiroides.

En el hipotiroidismo congénito central, los niveles de TSH suelen estar disminuidos, inapropiadamente normales o incluso ligeramente elevados. Es importante considerar que un resultado de tiroxina baja junto con una TSH baja puede indicar hipotiroidismo congénito central, deficiencia de globulina transportadora de tiroxina, que pueden presentarse en prematuros o recién nacidos de bajo peso al nacer debido a la inmadurez hipotalámica. Estos dos últimos pueden generar resultados falsos positivos en el cribado, mientras que también existe la posibilidad de resultados falsos negativos si el límite de decisión de la T4 no está bien establecido.

Además, se ha comprobado que la medición conjunta de TSH y T4 es útil para identificar casos de hipotiroidismo congénito central transitorio, como ocurre en casos de madres con hipertiroidismo durante el embarazo y en casos de hipotiroidismo congénito primario con elevación tardía de la TSH, como sucede en prematuros o recién nacidos con muy bajo peso al nacer. ^{41, 42}

7.6.3 Técnicas de medición.

Hoy en día, el tamizaje neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito se lleva a cabo mediante el análisis de pequeñas gotas de sangre total recogidas en papel filtro, comúnmente conocido como "tarjeta de Guthrie". Idealmente, este proceso se realiza entre los 3 y 5 días de vida del recién nacido para evitar resultados falsos positivos causados por la elevación fisiológica de la hormona estimulante de la tiroides observada en los primeros días de vida.

En la actualidad, se han desarrollado métodos más sensibles y automatizados para medir los niveles de hormona estimulante de la tiroides y tiroxina que no requieren el uso de marcadores radioactivos. Estos métodos, que incluyen inmunoensayos enzimáticos (ELISA), ensayos quimioluminiscentes y fluoroinmunoanálisis, permiten una mejor distinción entre casos positivos y negativos.

Sin embargo, la precisión de los resultados depende de la calidad de las manchas de sangre obtenidas en el papel filtro. Es importante que estas manchas se sequen a temperatura ambiente y no estén expuestas a calor excesivo, además deben saturar completamente el papel filtro y aplicarse solo en un lado. Las manchas de sangre sobre una mancha previa, conocidas como doble mancha, así como aquellas contaminadas con agua u otros líquidos, pueden producir resultados no válidos y no deben utilizarse. El análisis de una muestra insatisfactoria puede resultar en un valor de TSH falsamente negativo.^{43, 50}

Figura 8. Técnica de medición de tamizaje metabólico neonatal



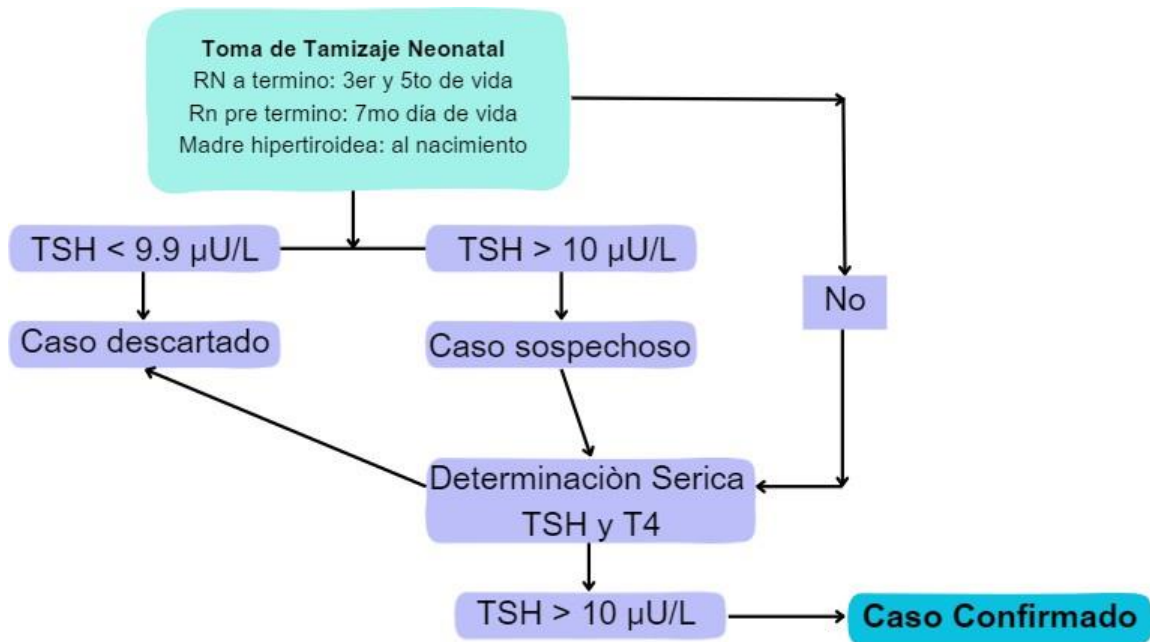
Fuente: E. Hernández, 2020

7.6.4 Confirmación diagnóstica

La medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se realiza mediante ensayos de inmunoadsorción ligados a enzimas (ELISA) o por fluoroinmunoensayo (DELFA). En ambos métodos, se considera un resultado positivo si es igual o mayor a $10 \mu\text{U}/\text{mL}$. Sin embargo, si se utiliza un ensayo de enzimoimmunoanálisis (EIA), el punto de corte se eleva a $20 \mu\text{U}/\text{mL}$, lo cual indica un caso sospechoso. Si el tamizaje no se realiza en las primeras dos semanas de vida, se recomienda llevar a cabo un perfil tiroideo completo.

Para los recién nacidos prematuros, se recomienda repetir el tamizaje a las dos semanas de vida extrauterina o a las 36 semanas de edad gestacional corregida en el caso de prematuros extremos. Esto se debe a que estos bebés pueden experimentar un retraso en la elevación de la hormona estimulante de la tiroides debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides o al uso de medicamentos como la dopamina. Este seguimiento también se aplica a los recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

Figura 9. Diagrama de flujo en el diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito



Fuente: Elaboración propia, 2024

Ante un caso confirmado se debe de contactar inmediatamente al paciente e iniciar el tratamiento o más pronto posible y prevenir alteraciones neurológicas. El éxito del tratamiento radica en comenzar tempranamente, administrar dosis apropiadas para normalizar la hormona estimulante de la tiroides lo más pronto posible y realizar un seguimiento regular para ajustar el tratamiento según sea necesario. ^{44, 45, 49}

7.6.5 Tamizaje metabólico neonatal en Guatemala.

En Guatemala, el primer programa de tamizaje neonatal para la detección de hipotiroidismo neonatal se desarrolló en 1991 en el Hospital General San Juan de Dios (HGSD). Este esfuerzo pionero estuvo bajo la supervisión de la sección de Medicina Nuclear del hospital. El objetivo era identificar de manera temprana a los recién nacidos con hipotiroidismo congénito para poder iniciar un tratamiento oportuno y prevenir las posibles discapacidades intelectuales y problemas de desarrollo asociados con la enfermedad no tratada.

A pesar de su prometedor inicio, el programa de tamizaje neonatal enfrentó dificultades y poco tiempo después dejó de realizarse. Las razones para esta interrupción podrían haber incluido problemas logísticos, falta de recursos, capacitación insuficiente

del personal o dificultades en la infraestructura del sistema de salud para sostener el programa de manera continua.

En agosto de 2005, el programa de tamizaje neonatal fue reimplementado en el HGSD. Esta vez, el Laboratorio Clínico asumió la supervisión del programa, lo que permitió una organización más centrada en el análisis y manejo de muestras de sangre para detectar diversas enfermedades congénitas.

La reimplementación del programa no solo significó la reanudación del tamizaje para hipotiroidismo neonatal, sino también su expansión para incluir la detección de otras tres enfermedades congénitas: hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia y fenilcetonuria. Estas condiciones, al igual que el hipotiroidismo congénito, pueden tener consecuencias graves si no se detectan y tratan a tiempo, pero pueden ser manejadas eficazmente con intervenciones tempranas.

Aunque la re implementación y ampliación del programa en 2005 representó un avance significativo, el éxito sostenido del programa depende de varios factores, incluidos el financiamiento continuo, la capacitación constante del personal, la concienciación pública sobre la importancia del tamizaje neonatal y la mejora continua de las tecnologías y procedimientos utilizados. Además, es crucial asegurar que todos los recién nacidos en Guatemala tengan acceso al tamizaje neonatal, especialmente en áreas rurales y comunidades indígenas donde el acceso a servicios de salud puede ser limitado.

Uno de los beneficios principales del tamizaje metabólico neonatal para hipotiroidismo congénito radica en que la detección temprano de esta patología previene el retraso irreversible en el desarrollo neurológico y optimiza el resultado en el desarrollo.

En la actualidad en Guatemala nacen anualmente 410000 niños y únicamente se tamizan 1.7% de neonatos. El desafío hoy en día consiste en tamizar al 100% de los recién nacidos como en otros países de Latinoamérica. La cobertura del programa de tamizaje metabólico neonatal se encuentra en Hospitales del MSPAS tales como, Amatitlán, Chiquimula, Cobán, Cuilapa, Escuintla, Huehuetenango, Jalapa, Quetzaltenango, Sololá, Totonicapán, Zacapa y en Antigua Guatemala. ^{47, 48}

7.7 CAPITULO VII TRATAMIENTO

7.7.1 Tratamiento

En el hipotiroidismo congénito y neonatal, el daño cerebral está directamente relacionado con el tiempo que pasa desde el inicio del hipotiroidismo hasta el inicio del tratamiento. Es crucial comenzar el tratamiento lo más pronto posible, idealmente antes

de los 15 días de edad. El tratamiento debe empezar en el mismo momento en que se diagnostica la condición, sin retrasarse para realizar pruebas adicionales de localización diagnóstica.

Actualmente, la levotiroxina (LT4) es el tratamiento de reemplazo más efectivo. Esta hormona sintética es idéntica a la hormona tiroidea T4 producida por la tiroides. Su efecto fisiológico se desarrolla de forma gradual, comenzando aproximadamente 48 horas después de su administración y alcanzando su máximo impacto entre los 8 y 10 días. En ciertos casos, los efectos pueden no ser perceptibles hasta después de varias semanas. El tratamiento comienza con la dosis mínima para minimizar el riesgo de reacciones adversas y se incrementa gradualmente hasta alcanzar el eutiroidismo.

La dosis ideal recomendada de levotiroxina para pacientes pediátricos es de 10-15 µg/kg/día, cada 24 horas y 30 minutos antes de cada toma. Estudios han demostrado que esta dosis normaliza T4 en 3 días y TSH en 2 a 4 semanas. Los preparados genéricos de levotiroxina no tienen la misma biodisponibilidad. Las fórmulas magistrales líquidas de L-tiroxina carecen de estabilidad. Además, la absorción de levotiroxina se ve afectada si se consume junto con soja, hierro, calcio, hidróxido de aluminio, omeprazol, fibra, sucralfato o resinas. Después de iniciar el tratamiento con levotiroxina, es importante realizar controles clínicos y análisis de forma regular para optimizar la terapia.

Se recomienda una segunda visita a los 2 días para confirmar la aceptación del diagnóstico y del tratamiento, una tercera exploración a los 15 días, durante la cual se realizan determinaciones de TSH y T4 luego, controles mensuales durante los primeros 6 meses de vida, seguidos de controles cada 2 meses hasta el primer año de edad, y luego cada 3-4 meses hasta la reevaluación a los 3 años de edad.

En cada consulta, se debe llevar a cabo una evaluación física exhaustiva junto con análisis de los niveles de T4 y TSH. El objetivo del tratamiento es normalizar rápidamente los niveles de T4 y TSH. Se busca que los niveles de T4 se mantengan dentro de los límites superiores de la normalidad, evitando tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo subclínico. Si se ajusta la dosis de levotiroxina, se realizará un seguimiento de los niveles de TSH y T4 después de 4 semanas. ^{51, 52, 53}

7.7.2 Seguimiento por neurología

Actualmente se conoce que el hipotiroidismo congénito es la principal causa prevenible de discapacidad cognitiva en el mundo. Normalmente, se debe a anomalías en la formación de la glándula tiroides durante la embriogénesis o a problemas en la producción de hormonas tiroideas, lo que resulta en niveles bajos o ausentes de estas hormonas en los pacientes afectados. La relevancia de esta condición radica en que el

desarrollo cerebral durante los primeros 3 años de vida depende en gran medida de las hormonas tiroideas.

La detección neonatal del hipotiroidismo congénito es uno de los programas de salud pública más extendidos en el mundo en la actualidad. Las consecuencias potencialmente devastadoras e irreversibles del hipotiroidismo congénito en el desarrollo intelectual han sido reconocidas durante décadas, y estas pueden manifestarse de forma muy temprana después del nacimiento, incluso antes de que los síntomas y signos clásicos de la enfermedad puedan ser identificados.

Se ha evidenciado que la detección temprana de hipotiroidismo congénito y el inicio del tratamiento lo más pronto posible ha disminuido los efectos a nivel del neurodesarrollo de estos pacientes, es por ello que debe de realizarse un seguimiento adecuado por parte de neurología en estos pacientes. Dentro de los diferentes estudios que se han realizado en los últimos años se describen alteraciones neurológicas secundarias a hipotiroidismo congénito tales como discapacidad cognitiva, mayor inatención, menor desempeño verbal, alteraciones motoras finas y gruesas, menores logros de aprendizaje y alteraciones visoespaciales a medida que van creciendo los pacientes.

La evidencia respalda la idea de que todos los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo congénito deben garantizar no solo el inicio del tratamiento, sino también una supervisión adecuada y continua, especialmente durante los primeros 3 años de vida, para prevenir períodos de tratamiento insuficiente o excesivo. De esta manera, se podría reducir el riesgo de desarrollar algunas de las complicaciones mencionadas anteriormente en la etapa escolar o adulta.

7.7.2.1 Escalas utilizadas para evaluación de neurodesarrollo en niños

Los pacientes con hipotiroidismo congénito deben de tener una evaluación por neuropsicología, en donde a través de diferentes pruebas se identificaran y cuantificaran déficits cognitivos y conductuales, motores y lingüísticos; así como la monitorización de la evolución de las alteraciones que puedan presentar.

- **Escala de Bayley de desarrollo infantil:** Esta escala evalúa el desarrollo global, puede ser utilizada principalmente en pacientes de 1 mes a 3 años. Tiene como dominio la evaluación de 3 áreas que comprenden lo cognitivo, lenguaje y motor, los cuales pueden ser evaluados de forma independiente.
- **Prueba de evaluación de Denver:** En esta prueba se desarrolla el área global. Y se recomienda su uso en pacientes que comprenden las edades de 0-6 años. EN

ella se evalúan dominios como: personal-social, motor fino adaptativo, motor grueso y lenguaje.

- **Escala de Brunet-Lezine:** En ella se evalúan los dominios como postura, coordinación, lenguaje y sociabilidad. Esta escala se debe de utilizar en pacientes de 2 a 30 meses.
- **Inventario Portage Operacionalizado:** En esta prueba se evalúa la socialización, cognición, lenguaje, autocuidado y desempeño motriz. Se recomienda su uso en edades 0- 6 años.
- **Inventario de desarrollo battelle:** Tiene como dominios las áreas de personal-social, adaptativa, motriz, lenguaje y cognición. Se recomienda utilizarse en edades de 0-8 años.
- **Escala de inteligencia de Wechsler de preescolar y primaria:** Esta escala comprende subpruebas en las cuales se evalúa áreas como: CI, rendimiento verbal, procesamiento de la información y velocidad. Se utiliza en edades 2 a 7 años.
- **Batería de evaluación de Kaufman:** Esta prueba desarrolla el área de cognición. La cual se debe de utilizar en pacientes 2 años y 6 meses a 12 años con 6 meses. Diseñada para evaluar habilidades intelectuales.
- **Teste breve de inteligencia de Kaufman:** Es utilizado a partir de los 4 años en adelante, el cual permite evaluar las habilidades cognitivas.
- **Inventario de la calificación de conducta de la función ejecutiva, versión preescolar:** Esta prueba contiene 63 ítems en los cuales se evalúa: Inhibición, flexibilidad, control emocional, memoria de trabajo, planificación y organización.
- **Prueba de golpeteo:** Evalúa la función ejecutiva, a partir de los 3 años en adelante.
- **Prueba de desarrollo de integración visomotriz:** Identifica desafíos relacionados con habilidades de coordinación en las cuales evalúa: Integración viso-motriz, percepción visual y coordinación motriz. Se recomienda ser utilizada de 2 años en adelante.
- **Batería de evaluación del movimiento para niños:** Está diseñada para identificar déficit del desarrollo motor evaluando destreza manual, habilidades con la pelota y equilibrio estático y dinámico.

- **Lista de verificación de comportamiento infantil:** Evalúa problemas internalizantes y externalizantes. Es una escala sindrómica de potenciales trastornos de conductas.

Tabla 11. Secuencia de evaluación en pacientes con hipotiroidismo congénito.

	RN	2 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	5 años	6 años
Evaluación neurológica	x		x	x	x	x	x	x	x	X
Prueba de Bayley		x	x		x	x	x	x		
Prueba de Balleste		x	x		x	x	x	x		
Wechsler										x

Fuente: A.Nuñez, 2018

La primera evaluación por un neurólogo debe llevarse a cabo al momento del diagnóstico, seguida de evaluaciones trimestrales durante el primer año, semestrales durante el segundo y tercer año, y anuales hasta los 6 años, con el fin de detectar posibles alteraciones en el neurodesarrollo en diferentes áreas.

Además de la evaluación neurológica, se debe complementar con la medición del desarrollo psicomotor utilizando el test de Bayley a partir de los 2 meses de edad, luego a los 6 meses, y posteriormente de forma semestral para identificar tempranamente alteraciones sutiles en diversas áreas. El objetivo de estas evaluaciones periódicas durante los primeros 2 años de vida es detectar anomalías en el desarrollo psicomotor que podrían no ser evidentes durante el examen neurológico clínico.^{54, 55}

7. 7.3 Pronóstico.

El impacto negativo del hipotiroidismo en el desarrollo neurológico de los niños menores de 3 años ha sido ampliamente documentado. Un retraso de solo una semana en el inicio del tratamiento de reemplazo tiene efectos adversos en la cognición. Entre los factores que pronostican un desarrollo neurológico subóptimo se encuentran la ausencia de tiroides, la edad ósea retrasada (núcleo distal del fémur menor a 0.5 cm² en un recién nacido a término), niveles de T4 menores a 2 µg/l al momento del diagnóstico, un período prolongado para normalizar la TSH, el inicio del tratamiento después de la segunda semana de vida y cuatro o más episodios de TSH superior a 5 mU/l en los primeros 3 años de vida.

A pesar de iniciar el tratamiento de manera temprana, en ciertos casos se han identificado formas leves de disfunción cerebral, que resultan en problemas de comportamiento, dificultades en la comprensión del lenguaje, coordinación motora fina alterada, discriminación perceptomotora y visuomotora. Estas dificultades suelen tener poco impacto en una vida normal. Se ha observado que estas alteraciones están relacionadas con la edad en que se inicia el tratamiento generalmente después de 15-21 días, dosis de L-tiroxina por debajo de la recomendada, gravedad inicial del hipotiroidismo y niveles de T4L durante el seguimiento por encima o por debajo de los valores recomendados. Niveles demasiado elevados de T4L en los primeros meses pueden estar asociados con problemas de atención en años posteriores.

En cuanto al hipotiroidismo de etiología transitoria, el efecto de los fármacos antitiroideos persiste hasta las 2 o 3 semanas de vida postnatal, y generalmente no requiere tratamiento. El hipotiroidismo congénito debido a anticuerpos antitiroideos suele resolverse a los 2-3 meses de edad, y generalmente requiere reemplazo con hormonas tiroideas durante este periodo. La suspensión del tratamiento sin supervisión médica ni seguimiento posterior antes de los 3 años puede tener graves repercusiones en el desarrollo neurológico. El seguimiento médico es crucial para garantizar no solo un desarrollo madurativo adecuado, sino también un crecimiento y evolución óptimos. En países donde no hay sistemas de seguimiento de pacientes con hipotiroidismo congénito, se han reportado tasas de abandono del tratamiento de hasta un 25-30%.⁵⁶

8. CONCLUSIONES

1. Las principales alteraciones en el neurodesarrollo que se asocian a hipotiroidismo congénito son: discapacidad intelectual, trastornos del lenguaje, discapacidad viso espacial, déficit de atención e hiperactividad y alteraciones en el procesamiento motor, las cuales provocaran en los niños dificultades para el aprendizaje, desarrollo académico y su desenvolvimiento en el ambiente social.
2. Dentro de los principales déficits cognitivos asociados a hipotiroidismo congénito se han logrado identificar problemas en el aprendizaje, la memoria, la atención, toma de decisiones, comprensión, seguir instrucciones y solucionar problemas. Siendo la más frecuente dificultad en el aprendizaje. Los cuales afectan directamente a los niños a tener un adecuado rendimiento académico, y por lo tanto su etapa de vida adulta.
3. Al analizar las diferentes etapas del neurodesarrollo se evidencia que cualquier alteración a nivel de estas etapas se asocia a la presencia de discapacidad intelectual en el paciente con hipotiroidismo congénito, la importancia de esto radica en que el desarrollo del sistema nervioso central está altamente influenciado por la presencia de hormonas tiroideas.
4. Confirmando el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, el paciente debe de llevar un seguimiento con diferentes especialistas, tanto endocrinólogo, neurólogo, pediatra y otras subespecialidades, durante los primeros 6 años de vida, con el objetivo de identificar alteraciones del neurodesarrollo en distintas áreas y poderles brindar un adecuado abordaje del problema.
5. El tamizaje neonatal es crucial para el diagnóstico oportuno del hipotiroidismo congénito, una afección que, de no ser tratada a tiempo, puede causar discapacidades cognitivas y motoras desde leves hasta severas. Esta prueba, realizada mediante una simple muestra de sangre del talón del recién nacido, permite la detección temprana y la administración inmediata de tratamiento con hormona tiroidea, previniendo así daños irreversibles y mejorando significativamente la calidad de vida del niño.

9. RECOMENDACIONES

1. Crear guías en la red de hospitales nacionales en todo el país, para que garanticen un diagnóstico oportuno, tratamiento eficaz y seguimiento adecuado de hipotiroidismo congénito ya que a la fecha aún no se cuenta con uno en esta patología.
2. Realizar evaluaciones regulares del desarrollo cognitivo, motor y emocional del niño. Las cuales deben ser realizadas por profesionales capacitados en desarrollo infantil y deben incluir pruebas estandarizadas y observaciones clínicas. Y así tener un registro del progreso de nuestro paciente.
3. Iniciar el tratamiento con levotiroxina tan pronto sea confirmado el diagnóstico, que inicialmente la dosis recomendada es de 10-15 microgramos por kg de peso y de esta manera poder evitar que progresen alteraciones en procesos del sistema nervioso central y así evitar déficit cognitivos en los pacientes.
4. Realizar pruebas de tamizaje metabólico neonatal durante las primeras 48 a 72 horas de vida con el fin de brindar un diagnóstico temprano y con ello un tratamiento oportuno para estos pacientes. Así como controles frecuentes de TSH y T4, especialmente los primeros años de vida que son fundamentales para el desarrollo cerebral.
5. Involucrar a un equipo multidisciplinario que puede incluir endocrinólogos pediátricos, pediatras, neurólogos, psicólogos, terapeutas ocupacionales y especialistas en educación para asegurar un enfoque integral en el cuidado del niño.
6. Brindar información y orientación adecuada a los padres de familia para que los pacientes lleven un monitoreo regular de los niveles de hormonas tiroideas, nutrición adecuada, estimulación temprana y educación, con la finalidad de que los niños reciban la mejor atención y garantizar una mejor calidad de vida.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 12. Cronograma de actividades de monografía médica.

Actividades	2023					2024								
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Elección del tema.	■													
Elaboración de ficha punto de tesis.	■													
Revisión de Asesor de monografía.		■												
Solicitud de aprobación de punto de tesis a COTRAG.			■	■	■	■								
Aprobación de punto de tesis por COTRAG							■							
Asignación de Revisor.							■							
Elaboración de Plan de Monografía.								■						
Revisión de plan de monografía por asesor y revisor.								■						
Solicitud de Seminario I								■						
Presentación oral y escrita de seminario I									■					
Corrección de monografía médica.									■					
Elaboración de informe final de investigación.									■	■	■			
Revisión de investigación por asesor y revisor.												■	■	
Solicitud de seminario II													■	
Presentación oral y escrita seminario II.														■
Corrección de informe final.														■
Entrega de informe final.														■

Fuente: Elaboración propia, 2024

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. J. Foster, I. López. Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. Revista médica clínica Las Condes. [Internet] 2022, Vol. 33, no 4, p-p: 338-346. [Citado: 12 de marzo 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
2. J. Guadamuz, M. Miranda. N. Mora. Actualización sobre neuroplasticidad neuronal. Revista médica sinergia. [Internet] Junio 2022, Vol. 7 no. [Citado: 12 de marzo 2024]. Disponible en: <file:///C:/Users/user/Downloads/Dialnet-ActualizacionSobreNeuroplasticidadCerebral-8490695.pdf>
3. Rd. Salinas, Dr Connolly DR, H. Song H. Epigenética en el neurodesarrollo. Neuropathol Appl Neurobiol. [Internet] Febrero 2020, Vol. 46 no. 1, p-p: 6-27. [Citado: 12 de marzo 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7174139/>
4. C. Hernández Flórez CE, M. Beltrán, G. Contreras. Desarrollo neuroembriológico: el camino desde la proliferación hasta la perfección. [Internet] Septiembre 2018, Vol. 59 no. 3. [Citado: 12 de marzo 2024]. Disponible: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/22852/20051>
5. M. Medina Alva, I. Caro Kahn, P. Muñoz Huerta, J. Leyva Sánchez, J. Moreno Calixto, S. Vega. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de 5 años. Rev. Peruana medicina experimental y salud pública. [Internet] Septiembre 2015. Vol. 32, no. 3. [Citado: 12 de marzo 2024]. Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000300022#:~:text=Podemos%20resumir%20las%20etapas%20del,interno%20presente%20en%20el%20medio.
6. Ramos V, Canosa A. La importancia de estimular las redes atencionales en la infancia. Apuntes de psicología. [Internet] 2018. Vol. 36, p-p: 167-172. [Citado: 12 de marzo 2024]; Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/88718/747-1668-1-SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. U. De Murcia, E. Carranza, J. Galián, M. Fuentes, L. González, C. Estévez. Mecanismos atenciones y autorregulación de la infancia. Anales de pediatría. [Internet] 2018. Vol. 17, no. 2, p-p: 275-286. [Citado: 12 de marzo 2024] Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/167/16717211.pdf>

8. A. Jacome. Descubrimiento del hipotiroidismo. Revista Colombiana de endocrinología. [Internet] Noviembre 2017, Vol. 4 no. 4. P-p: 32-37. [Citado: 16 de marzo 2024] Disponible en: <file:///C:/Users/user/Downloads/endocrino2017,+Journal+manager,+7-+Descubrimiento+del+hipotiroidismo.pdf>

9. M. Hinojosa Trejo, M. Vela Amieva, I. Ibarra González, A. de Cosío Farias, L. Herrera Pérez, G. Caamal Parra Tamiz, L. Bolaños Córdova, E. García Flores. Prevalencia al nacimiento hipotiroidismo congénito. Acta Pediátrica de México. [Internet] Noviembre 2019, Vol. 39 no. 1., p-p: 5-13. [Citado: 17 de marzo 2024]. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1717#:~:text=CONCLUSI%C3%93N%3A%20La%20prevalencia%20al%20nacimiento,ni%C3%B1as%20son%20las%20m%C3%A1s%20afectadas.>

10. A. Rivera Hernández, H. Huerta Martínez, Y. Centeno Navarrete, R. Flores Escamilla, JN. Zurita Cruz. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. Rev Mex Pediatr [Internet] 2019; Vol. 84. No. 5, p-p:204-209. [Citado: 17 de marzo 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp175g.pdf>

11. T.W Sadler. Embriología Médica, 14^a ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins, 2019, p-p 107- 126.

12. Martín-Almendra, M. Á. Estructura y función de la glándula tiroides. [Internet] 2018. Revista ORL, Vol 2, p-p:7- 16. [citado 17 de marzo de 2024] Disponible en: [file:///C:/Users/user/Downloads/oca,+2444-7986-2016-0007-s002-0007-0016%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/oca,+2444-7986-2016-0007-s002-0007-0016%20(2).pdf)

13. Elisa Gil Carcedo-Sañudo, Paula, Herrero-Calvo D, Fernández-Cascón S, Luís Ángel Vallejo-Valdezate. Anatomía quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides. Revista ORL [Internet]. Octubre 2019 [citado 17 de marzo de 2024];11(2):161-78. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000200006

14. García-García C. Fisiología tiroidea. Med Int Méx. [Internet] septiembre 2018, Vol. 32 no.5. p-p:569-575. [Citado: 18 de marzo 2024]. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim165i.pdf>
15. O. Lam, L. Castellero. Expertos en Fisiología: Resumen de lo que debes saber de las hormonas tiroideas. Rev méd cient. [Internet] 2021; Volumen 33(2): página 31-45. [Citado: 18 de marzo 2024]. Disponible: <https://facmedicina.up.ac.pa/sites/facmedicina/files/2022-09/Expertos%20en%20Fisiolog%C3%ADa%20Resumen%20de%20lo%20que%20debes%20saber%20de%20las%20Hormonas%20Tiroideas.pdf>
16. Santiago-Peña Luis Francisco. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Rev. ORL [Internet]. 2020 [citado 20 de marzo 2024] vol 11, no. 3, p-p : 253-257. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000300002&lng=es
17. A. Chiesa, P. Papendieck, A. Vieites, D. Braslavsky. Hipotiroidismo Congénito. Separata. [Internet] Marzo 2019, Vol. 27 no. 2. p-p:1-64. [Citado: 20 de marzo 2024]. Disponible: <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2019%20Separata%20Hipotiroidismo%20Congenito.pdf>
18. Bernal J. Metabolismo y acción de las hormonas tiroideas en el cerebro. Revista SEBBM. [Internet] Enero 2019, Vol. 3 no. 1, p-p: 1-7. [Citado: 20 de marzo 2024]. Disponible: <https://sebbm.es/acercate-a/metabolismo-y-accion-de-las-hormonas-tiroideas-en-el-cerebro/>
19. JB. Carrasco. Hormonas Tiroideas y desarrollo cerebral. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet] 2018; Vol 5. No. 2, p-p: 5-9. [citado 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E11/P1-E11-S485-A257.pdf>
20. Carreón Rodríguez A, Pérez Martínez. L, El papel de los receptores de hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central. Revista neurobiología. [Internet] Marzo 2019. Vol 2, no 2, p-p: 9-18. [Citado: 20 de marzo 2024]. Disponible:

<https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2013/7/Carreon/HTML.html#correspondencia>

21. J. Zapata Ruiz, M. Abrigo Robles, S. Ávila Hidalgo, K. Cabrera Pineda. Hipotiroidismo congénito y tamizaje neonatal. RECIAMUC. [Internet] Enero 2021, Vol. 5 no. 1., p-p: 233-240. [Citado: 10 de abril 2024]. Disponible en: <file:///C:/Users/user/Downloads/612-Texto%20del%20art%C3%ADculo-1305-1-10-20210215.pdf>
22. Stoupa, A., Kariyawasam, D., Polak, M., & Carré, A. Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. [Internet]. 2022. Pediatric Investigation, Vol. 6, no. 2, p-p: 123-134. [Citado: 10 de abril 2024]. Disponible: <https://mednexus.org/doi/full/10.1002/ped4.12324>
23. Bustillos A, Marizande F, Zavala Calahorrano A. Genética del hipotiroidismo congénito. Medicina para y por Residentes. [Internet]. 2022. Vol. 7 No.4, p-p:6-11. [Citado: 10 de abril 2024]. Disponible en: https://siicsalud.com/pdf/mpypr_7_4_d0522.pdf#page=5
24. E, García M, Moreno J. Hipotiroidismo congénito central: nuevos fenotipos, nuevos genes. Rev. Española de endocrinología pediátrica. [Internet] Marzo 2019, Vol. 4 no. 3, p-p: 57-69. [Citado: 20 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E6/P1-E6-S174-A176.pdf>
25. Flórez-Romero A, Hurtado-Amézquita YC, León-Muñoz LM, Révérend-Lizcano CA. Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023. [Internet] Vol:10, no.1, p-p: 60-71. [Citado: 20 de abril 2024]. Disponible en: [file:///C:/Users/user/Downloads/742_REVISION_Resistencia+hormonaV10no1_Feb22%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/742_REVISION_Resistencia+hormonaV10no1_Feb22%20(1).pdf)
26. J.A Herrera, A.Y Forero, M.A Tamara-B, MM Arriola, EJ Gómez, SX Céspedes, EJ Umaña, D Herrera, J Torres, AM Galvis, A Nieto. Prevalencia de bocio y yodo-deficiencia en embarazadas indígenas de 5 áreas metropolitanas de Colombia 2019. Rev Colomb Obstet Ginecol. [Internet] Marzo 2021, Vol: 30, no. 72(1), p-p:12-23. [Citado: 22 de abril 2024]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8372764/#:~:text=Las%20mujeres%20embarazadas%20con%20deficiencia,con%20complicaciones%20materno%2Dinfantiles%207.>

27. Franco-Herrera D, Daniela Córdoba Díaz, Daniela González Ocampo, Juan José Ospina, Ximena S, Ricardo D. Hipertiroidismo en el embarazo. Revista peruana de ginecología y obstetricia [Internet]. Enero 2019, Vol 64. No. 4 p-p: 569-579 [citado: 22 de abril de 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000400006
28. A. Rivera Hernández, H. Huerta Martínez, Y. Centeno Navarrete, R. Flores Escamilla, JN. Zurita Cruz. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Segunda parte. Rev Mex Pediatr [Internet] 2019; Vol. 84. No. 5, p-p:204-209. [Citado: 26 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
29. M. Rosselli. Desarrollo neuropsicológico de las habilidades visoespaciales y visoconstruccionales. Rev. Neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias. [Internet] 2018; vol. 15. No. 1, p-p: 175-200. [Citado: 28 de abril 2024]. Disponible en: https://revistannn.wordpress.com/wp-content/uploads/2015/05/14-rosselli_desarrollo-habilidades-visoespaciales-enero-junio-vol-151-2015.pdf
30. Ke X, Liu J. Discapacidad intelectual. Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP. [Internet] 2017; p-p: 1-28. [Citado: 28 de abril 2024]. Disponible en : <https://iacapap.org/Resources/Persistent/9bb8e4d220ccfd6585053b90116d2a2345f3ef60/C.1-Discapacidad-Intelectual-SPANISH-2018.pdf>
31. A. Campo Brasoain, A. Hernández Fabián, A. Pérez Villena, C. Toledo Gotor, AL. Fernández Perrone. Discapacidad intelectual. Asociación Española de Pediatría. [Internet] 2022. Vol. 1, p-p: 51-64. [Citado: 28 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/06.pdf>
32. Asociación Americana de Psiquiatría. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.ª edición. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2014.

33. M. Pizarro, K. Sffery, O. Pilar. Trastorno del procesamiento sensorial. Una mirada conjunta desde la terapia ocupacional y la otorrinolaringología. Rev. Otorrinolaringología. Rev. Otorrinolaringología. Cir. Cabeza. Cuello. [Internet] 2022. Vol. 82, p-p: 114-116. [Citado: 28 de abril 2024]. Disponible en: <https://sochiorl.cl/uploads/82-1-16.pdf>
34. C. Guajardo, C. Figueroa Saavedra, E. Alarcón Acuña, F. Kanelos. Procesamiento sensorial en menores de seis años con trastorno específico del lenguaje. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2023. Vol. 95 [citado 29 de abril 2024]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v95/1561-3119-ped-95-e3985.pdf>
35. C. Escofet Soteras, M. Fernández Fernández, C. Torrents Fenoy, F. Martín del Valle, G. Ros Cervera, I. Machado Casas. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Asociación Española de Pediatría. [Internet]. 2022. Vol. 1, p-p: 85-92. [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/09.pdf>
36. R. Morgan, J. Michael FASTER, V. Chiu, D. Getahun. El hipotiroidismo materno aumenta el riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la descendencia. Rev. Americana de Perinatología. [Internet]. 2020. Vol. 21. [citado 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/10/201021085107.htm>
37. A. Santamaría. Desarrollo del lenguaje y sus factores de riesgo en niños y niñas. Revista Educación y Ciencia. [Internet]. 2023. Vol. 27. [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: https://revistas.uptc.edu.co/index.php/educacion_y_ciencia/article/view/15986/13683
38. JJ. González Lajas, JM. García Cruz, Trastornos del lenguaje y la comunicación. Asociación Española de Pediatría, congreso de actualización de pediatría. [Internet]. 2019. Ed. 3.0, p-p: 569-577. [citado 6 de mayo de 2024]. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/pags. 569-577 trastornos del lenguaje y la comunicacion.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/pags.569-577%20trastornos%20del%20lenguaje%20y%20la%20comunicacion.pdf)
39. Flores-Robles CM, Ramírez-Vargas MN, López-Navarrete GE. Tamiz neonatal integral y su impacto en el recién nacido. Rev CONAMED. [Internet]

2023; Vol 28 no. 1, p-p: 6-11. [Citado 7 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2023/con231b.pdf>

40. D. Calle Rueda, T. Muñoz Cueva, C. Delgado Nuñez, R. Vera Enríquez. Tamizaje neonatal e Hipotiroidismo Congénito. RECIAMUC. [Internet] Julio 2020, Vol. Vol. 4 no. 3. p-p: 268-274. [Citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/529>
41. RM. Lopez Galera, D. Castiñeiras Ramos, H. Rocha. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. Rev. Española salud pública. [Internet] Enero 2021, Vol. 95, p-p: 1-14. [Citado 7 de mayo 2024]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v95/1135-5727-resp-95-e202101010.pdf>
42. C.M. Flores-Robles, I.A. Coronado-Zarco, C. Ortega-González, G. Arreola Ramírez, E. Reyes-Muñoz. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. Perinatología y reproducción humana. [Internet] Marzo 2018. Vol. 32. no.1, p-p: 43-52. [Citado 7 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-articulo-tamizaje-neonatal-hipotiroidismo-congenito-analisis-S0187533718300396>
43. S. Rose, A. Wassner, A. Kupper Wintergerst, N. Yayah Jones, R. Hopkins, J. Chuang, J. Smith, K. Abell, S. LasFeranchi. Hipotiroidismo congénito: detección y tratamiento. Pediatrics. [Internet] Diciembre 2022. Vol. 151, no. 1, p-p: 1-20. [Citado 8 de mayo 2024]. Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/151/1/e2022060420/190308/Congenital-Hypothyroidism-Screening-and-Management?autologincheck=redirected>
44. Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Nallely Zurita-Cruz J, Como C, Rivera-Hernández. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. [Internet] 2018. vol. 85, no. 1, p-p:34-40. [Citado 9 de mayo 2024] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
45. Segura S, Rodríguez Sánchez A, Merillas A, Casano P, Chueca J, Bolado G. Hipotiroidismo Congénito y bocio. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. [Internet] 2019. Vol.1, p-p:183-203. [Citado 9 de mayo

2024]. Disponible en:
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hipotiroidismo.pdf

46. Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Desarrollo intelectual en niños preescolares con hipotiroidismo congénito tratados tempranamente. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* [Internet] 2017; vol 22, no. 2; p-p:102-107. [citado 9 de mayo 2024] Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495975/#:~:text=IQ%20scores%20of%20subjects%20with,age%20at%20start%20of%20treatment.>
47. Polanco, M.X, Rivas, C.E. Peñalón B., M. Aguilera, L. Observaciones sobre la aplicación del Programa de Tamizaje para el diagnóstico de Hipotiroidismo neonatal en el Hospital San Juan de Dios Guatemala. *Rev. Fac. Med,* [Internet] 2019, Vol. 26, p-p: 15-22. [citado 9 de mayo 2024] Disponible en:
[file:///C:/Users/user/Downloads/Aplicaci%C3%B3n+del+Programa+de+Tamizaje+para+el+diagn%C3%B3stico+de+Hipotiroidismo+Neonatal+en+el+Hospital+San+Juan+de+Dios+Guatemala%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Aplicaci%C3%B3n+del+Programa+de+Tamizaje+para+el+diagn%C3%B3stico+de+Hipotiroidismo+Neonatal+en+el+Hospital+San+Juan+de+Dios+Guatemala%20(4).pdf)
48. Invegem. Tamizaje neonatal. [Internet] Guatemala, 2023 [citado 9 de mayo 2024] Disponible en: <https://www.invegem.org/tamizaje-neonatal-ong/>
49. M. Sitja, M. Fernández, L. Carrascón González-Pinto, A. Rodríguez Sánchez. Revisión de las guías de hipotiroidismo congénito. Novedades en el manejo del hipotiroidismo congénito. *Rev. Española Endocrino Pediatría.* [Internet] 2022. Vol. 13. No. 1, p-p: 7-12. [Citado: 9 de mayo 2024]. Disponible:
<https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E39/P1-E39-S3463-A721.pdf>
50. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, Cassio A, Heinrichs C, Beauloye V, Pohlenz J, Rodien P, Coutant R, Szinnai G, Murray P, Bartés B, Luton D, Salerno M, de Sanctis L, Vigone M, Krude H, Persani L, Polak M. Hipotiroidismo congénito: Actualización de las directrices de consenso 2021-2021: una iniciativa de la red de referencia europea ENDO respaldada por la sociedad europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Europea de Endocrinología [Internet] 2021 Mar. Vol. 31 no. 3. P-p:387-419. [Citado: 10 de mayo 2024]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001676/>
51. A. Rodríguez, MJ. Chueca, M. Alija, S. Ares, JC. Moreno, MD. Rodríguez. La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Diagnóstico y

seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr (Engl Ed)*. [Internet] Abril 2019; Vol. 90. No 4, p-p:251-258. [Citado: 11 de mayo 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686624/>

52. P. Lauffer, N. Zwaveling-Soonawala, J. C. Naafs, A. Boelen, A. S. Paul van Trotsenburg. Diagnostico y Tratamiento de Hipotiroidismo congenito central. *Front. Endocrinol*. [Internet] 2021. Vol. 12 no. 1, p-p: 1-16. [Citado: 11 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.686317/full>

53. Saran S. Hipotiroidismo congénito IntechOpen; [Internet]. Trastornos de la tiroides. 2019. [Citado: 11 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/63959>

54. Núñez A, Bedregal P, Becerra C, Grob L. F. Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento. *Revista médica de Chile*. [Internet] 2017. Vol. 145, no. 12, p-p: 1579-87. [Citado: 12 de mayo 2024]. Disponible en : <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v145n12/0034-9887-rmc-145-12-1579.pdf>

55. B. Zamora, C. García. Pruebas neuropsicológicas en pediatría Elsevier.es. [Internet]. 2024 Vol. 12, no: 4, p-p: 191-197. [Citado: 12 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281814701908>

56. Segura S, Rodríguez Sánchez A, Merillas A, Casano P, Chueca J, Bolado G. Hipotiroidismo y bocio. *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*. [Internet] 2019, Vol. 1, p-p:183-203. [Citado: 13 de mayo 2024]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hipotiroidismo.pdf

12. ANEXOS

Figura 10. Enfermedades detectadas a través del tamizaje neonatal.

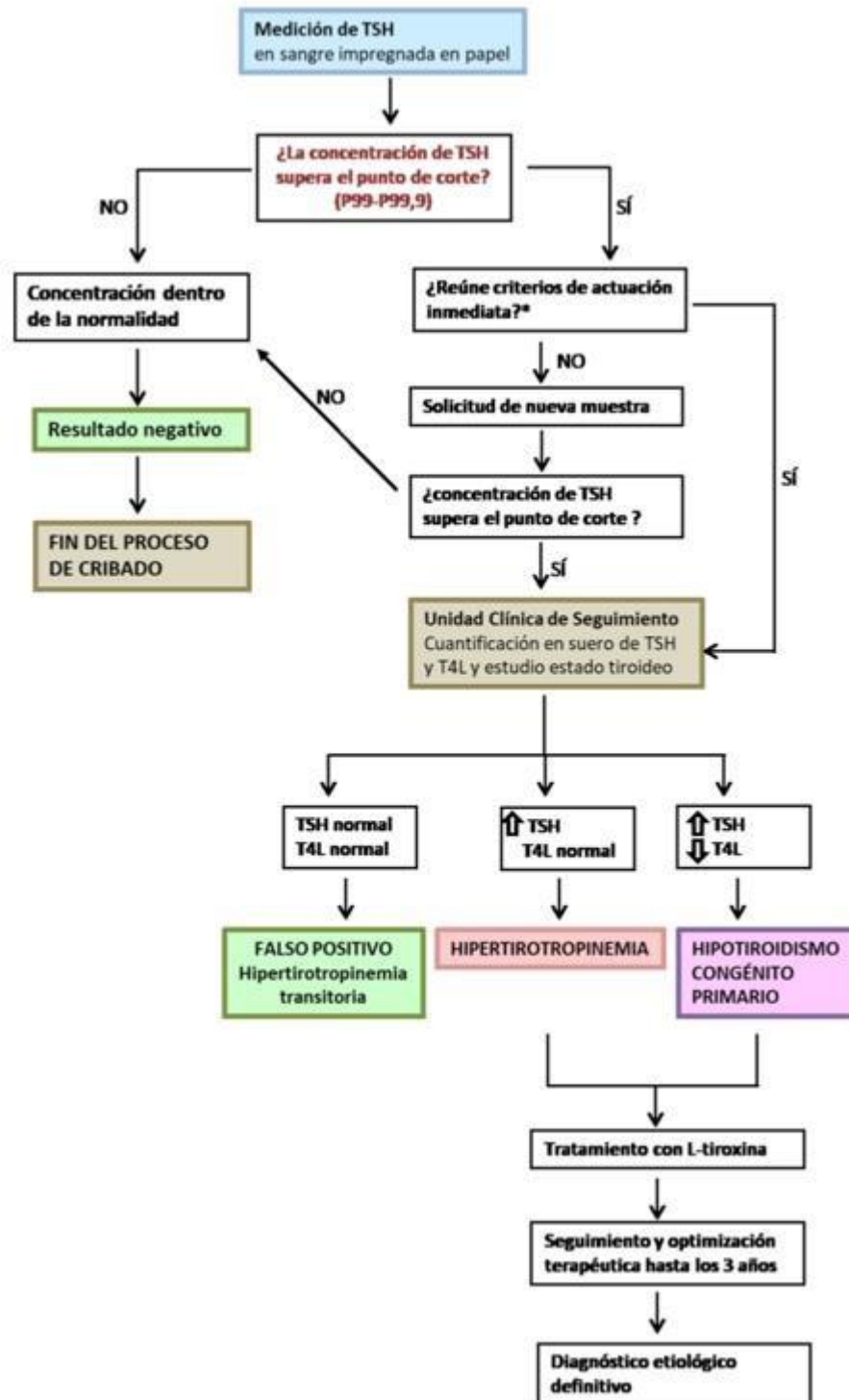
INVEGEM
ROZAS-BOTRÁN ONG

TAMIZAJE NEONATAL

- HIPOTIROIDISMO CONGENITO**
Es el resultado de la disminución de hormonas tiroideas. Actualmente es la principal causa de discapacidad intelectual prevenible en la infancia. Por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno resultan fundamentales.
- FIBROSIS QUISTICA**
Es una enfermedad que provoca la acumulación de moco en los pulmones. Es uno de los tipos de enfermedad pulmonar crónica en los niños más frecuente. La cual es potencialmente mortal si no se detecta a tiempo
- FENILCETONURIA**
Es la acumulación de Fenilalanina en el organismo causada por la deficiencia las enzimas Fenilalanina hidroxilasa y Tetrahidrobiopterina. Se manifiesta por lesiones óseas, retardo de crecimiento y en algunos casos alteraciones mentales irreversibles.
- GALACTOSEMÍA**
Es uno de los trastornos hereditarios más comunes del metabolismo de los carbohidratos, en el cual se produce un aumento de los niveles en la sangre. Las enzimas que producen galactosemia: Galactocinasa, GALE, GALT.
- HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA**
Es un grupo de trastornos que afectan las glándulas suprarrenales que tiene como factor común una falla en la producción de hormonas indispensables en el organismo. Causado por la deficiencia de la enzima 21 hidroxilasa. Entre las hormonas que pueden fallar se encuentran: Cortisol, aldosterona y androgenos.
- DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA**
Es una enfermedad autosómica recesiva se puede manifestar con convulsiones, dermatitis, infecciones en la piel, alopecia, sordera neurosensorial, hipotonía y problemas respiratorios.
- DEFICIENCIA DE G6PD**
Es una deficiencia con gran heterogeneidad genética, ya que presenta más de 400 mutaciones en el gen G6PD, el cual se encuentra localizado en el cromosoma X. La manifestación clínica que caracteriza esta enfermedad es la anemia hemolítica. puede provocar una ictericia provocando kernicterus.

Fuente: Elaboración propia, 2024

Figura 11. Algoritmo de cribado de hipotiroidismo congénito



Fuente: Protocolo de cribado neonatal para hipotiroidismo congénito, 2021