

Neurocognición en el hipotiroidismo congénito

Neurocognition in congenital hypothyroidism

Miguel Ángel Álvarez González^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8718-8509>

¹Universidad de La Habana (ISDi). Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: expadero@yahoo.com

RESUMEN

Se analizan los resultados de las investigaciones relacionadas con los efectos de las hormonas del tiroides en el cerebro humano durante el neurodesarrollo. Estos son de tipo organizativo y activadores. Los primeros determinan la citoarquitectura y son permanentes; mientras que los segundos son funcionales y pueden ser variables en el tiempo. Se presentan los resultados obtenidos de muestras de niños cubanos, canadienses y españoles con hipotiroidismo congénito, tratados precozmente. Se plantean sugerencias para la correcta evaluación cognitiva de estos pacientes y sus implicaciones.

Palabras clave: hormonas del tiroides; neurodesarrollo; cognición; hipotiroidismo congénito.

ABSTRACT

This paper analyses the results of the investigations related to the effects of thyroid hormones in the human brain during neurodevelopment, which are organizational and activators types. The first determine the cytoarchitecture and are permanent; while the seconds are functional and they can vary over time. The results obtained from samples of Cuban, Canadian and Spaniard children with congenital hypothyroidism, treated precociously are presented. Suggestions include the correct cognitive evaluation of these patients and their implications.

Keywords: thyroid hormones; neurodevelopment; cognition; congenital hypothyroidism.

Recibido: 22/01/2021

Aprobado: 23/05/2021

Introducción

El cerebro es un sistema receptor de moléculas señalizadoras: hormonas y neurotransmisores. En particular, las hormonas de la glándula tiroides (T_3 y T_4) ejercen efectos en su estructura y en la función estructural durante el neurodesarrollo.⁽¹⁾

La evaluación y pronóstico de la cognición es uno de los aspectos claves del trabajo del neuropediatra con sus pacientes. Aunque existe una extensa literatura sobre la manera de explorar e interpretar los resultados de los estudios neuropsicológicos en enfermos con trastornos del sistema nervioso en edades pediátricas, no es frecuente que los neuropediatras y neuropsicólogos tomen en consideración determinadas condiciones endocrinas que afectan la cognición y pasan inadvertidos. Esta situación puede ocasionar el riesgo de no detectar déficits (trastornos) cognitivos presentes, o dificultar (obstaculizar) un diagnóstico diferencial preciso.

Las hormonas producidas por la glándula tiroides (HT) [tiroxina (T_4) y triiodotironina (T_3)] se asocian a variaciones críticas de la cognición y de la conducta, y estos factores, de alguna manera, regulan el desarrollo del cerebro. Los efectos se producen mediante dos tipos de influencia: las organizadoras y las activadoras.^(2,3,4)

El efecto organizador se refiere a la capacidad de las hormonas de influir en la citoarquitectura y estructura del cerebro de manera permanente, desde el período fetal hasta completar el desarrollo. El efecto organizador ocurre durante el desarrollo del sistema nervioso en la manera en que esculpe la estructura del sistema neuronal. Este efecto es permanente.^(2,3,4)

Este conocimiento data de 1959, cuando se publicó el artículo “Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig”.⁽⁵⁾ La idea central era explicar las diferencias en las conductas de apareamiento, ya que información previa demostraba que las hormonas esteroideas activaban patrones de conducta sexual. No obstante, el trabajo presentaba datos que sugerían que los andrógenos, o sus metabolitos, actuando en períodos específicos del desarrollo, organizaban dimórficamente los tejidos que mediaban las conductas de apareamiento que se activaban mediante la estimulación hormonal apropiada en el adulto, o sea, la exposición a los esteroides en un periodo específico alteraba la estructura y función del organismo.

Específicamente, las influencias de las HT en el desarrollo del cerebro humano constituyen el cuerpo de datos mejor estructurado sobre el efecto de las hormonas en la cognición. Esta influencia de las HT sobre el desarrollo del cerebro se ejerce mediante la acción de genes específicos, cuyos productos están involucrados en los procesos de neurogénesis, migración, diferenciación, sinaptogénesis y mielinización, mediante la activación o supresión de receptores específicos a las HT en los núcleos de las neuronas.⁽⁶⁾

Está demostrado que en el cerebro la hormona activa es la T_3 , que es la forma activa derivada de la conversión local de T_4 . Esta conversión ocurre dentro de las glías de diferentes regiones cerebrales mediante la desiodinación, para ser trasladadas por moléculas transportadoras. Esta acción la produce la deiodinasa 2 que se localiza en la hipófisis y el sistema nervioso central.^(6,7,8,9,10)

Las relaciones entre la expresión génica de las HT y el desarrollo del cerebro es una de las áreas de investigación primaria en los efectos de estas hormonas en la cognición, aunque sus mecanismos precisos están lejos de ser identificados satisfactoriamente.^(11,12)

Por lo general, el tiempo necesario para la acción de las HT en el cerebro aparece en una secuencia postero-anterior, y es la región frontal la última que requiere de estas hormonas durante el periodo postnatal. También se conoce que tanto los aspectos simétricos y asimétricos de la corticogénesis necesitan la acción de las HT y, en su carencia, ocurren malformaciones gruesas tal como la abundancia

de neuronas muy pequeñas densamente comprimidas (polimicrogiria). Adicionalmente, las HT también influyen en la apoptosis.^(13,14,15)

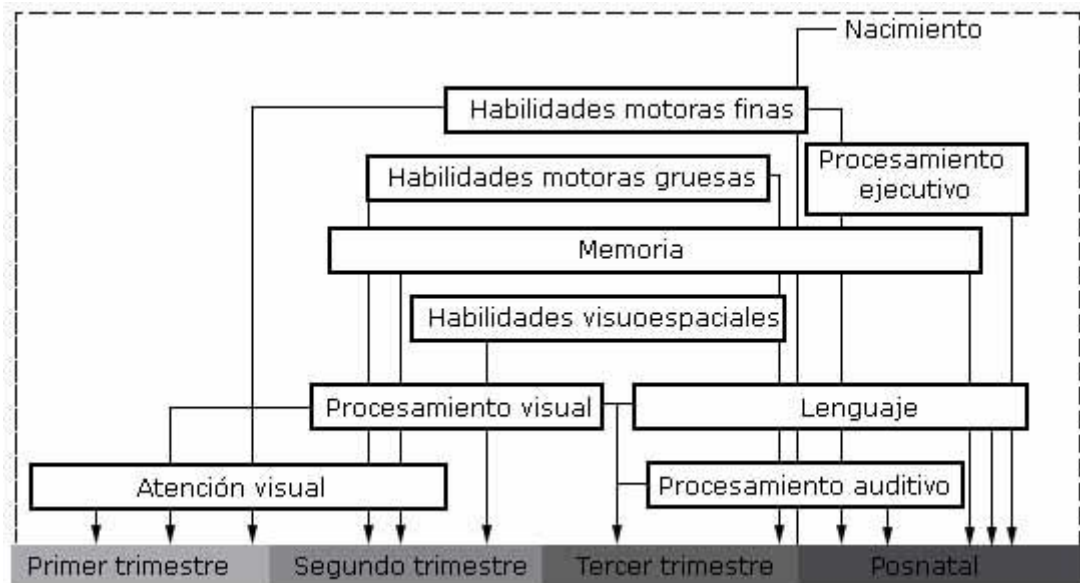
Las HT constituyen un reloj biológico que influye decisivamente en la maduración cerebral tanto en su efecto organizador como activador. El cerebro necesita HT para su desarrollo desde el primer trimestre de la gestación, mucho antes del comienzo de la función tiroidea fetal, por lo que se necesita de las hormonas tiroideas de la madre. Los estudios esenciales de *Obregón* y otros demostraron la permeabilidad de la placenta a las HT maternas,⁽¹³⁾ por lo que contribuyen a la correcta maduración del cerebro fetal. Si existe déficit de la producción de HT en el feto, las deiodinasas privilegian la acción de las moléculas de HT materna sobre el cerebro en detrimento de otros tejidos.⁽¹³⁾

El efecto organizador de las HT, como se ha visto, se manifiesta fundamentalmente en el periodo prenatal, aunque se mantiene durante los primeros años después del nacimiento; en cambio el efecto activador actúa durante toda la vida mediante la acción sobre células diana para facilitar conductas en contextos específicos. Se trata de influencias transitorias determinadas por la concentración de las hormonas en cada instante. El cerebro requiere una cantidad precisa de hormonas tiroideas a lo largo del ciclo vital que son importantes para la neurotransmisión. Cualquier desviación fuera de estos límites, se producen alteraciones funcionales.^(14,15)

Los efectos de las HT durante el desarrollo normal del cerebro son complejos. Si bien durante el desarrollo temprano del cerebro embrionario no influyen en la inducción neural, en la neurulación ni en el establecimiento de la polaridad ni la segmentación, sí ejercen efectos en los siguientes procesos: migración celular y la formación de capas neuronales, diferenciación celular de neuronas y glías, diferenciación de oligodendrocitos y mielinización.^(14,15)

Numerosos estudios caracterizan las consecuencias neuroanatómicas del déficit de HT durante el desarrollo. Desde los años 1950 se comprobó que en el hipotiroidismo se afecta la densidad y el tamaño de las neuronas en regiones cerebrales específicas, así como la densidad y orientación de las fibras en las capas corticales del adulto (también se han encontrado otra serie de anomalías anatómicas en la densidad de las dendritas de las neuronas piramidales en la corteza y en la organización de las conexiones del cuerpo calloso). La figura 1

muestra la secuencia de maduración de las estructuras cerebrales que constituyen el sustrato de los principales procesos cognitivos desde el primer trimestre del embarazo hasta el periodo postnatal. (14,15)



Fuente: Álvarez M. Neuropsicología de la endocrinología. Madrid: Editorial Eos; 2017.

Fig. 1 - Hormonas tiroideas y neurodesarrollo.

Como se observa en la figura 1, en el primer trimestre comienzan a estructurarse los sistemas de atención y procesamiento visual. En el segundo se adicionan las habilidades motoras finas y gruesas, las habilidades visoespaciales y los inicios de la memoria, y en el último comienza la maduración de las bases neurales del procesamiento auditivo y el lenguaje. Después del nacimiento, continúa la maduración de las estructuras de la motricidad fina, de la memoria, de la audición y del lenguaje y, por supuesto, del procesamiento ejecutivo. (14,15)

Si se interrumpe o se interfiere el suministro necesario de hormona tiroidea en esta secuencia, pueden producirse deficiencias cognitivas después del nacimiento en función del periodo del déficit hormonal. Estas deficiencias parecen estar asociadas a un patrón temporal. Se ha propuesto un modelo que lo explica: si la deficiencia de hormonas tiroideas (HT) ocurre al inicio del embarazo, el niño pudiera presentar problemas en la atención y el procesamiento visual (agudeza y estrabismo), así como en habilidades motrices gruesas. Si la carencia de HT se presenta al final del embarazo, los niños tienen el riesgo de déficit en habilidades

visuales, tales como la sensibilidad al contraste y habilidades visoespaciales. Si las HT están insuficientes después del nacimiento, las áreas de lenguaje y memoria son las más afectadas.⁽¹⁾

Efecto activador

Se trata de influencias transitorias y puntuales determinadas por la concentración de las hormonas en cada instante. El cerebro adulto o ya formado depende también de un suministro de mediadores químicos adecuado para su funcionamiento. Se requiere una cantidad precisa de hormonas que tienen acción sobre el funcionamiento cerebral. Cualquier desviación fuera de estos límites impide la normal actividad cognitiva. El efecto activador de las hormonas tiroideas se mantiene durante todo el ciclo vital y el exceso o carencia de estas hormonas en el cerebro ya formado produce alteraciones cognitivas propias de esta situación.⁽¹⁶⁾

Es necesario aclarar que la frontera entre las influencias organizadoras y activaciones es cada vez más permeable. Muchas veces hay un solapamiento en sus mecanismos de acción y en el tiempo. Hay variaciones en los periodos críticos para el tiempo de influencia en diferentes conductas, y existe la posibilidad de que variaciones individuales tempranas en el tiempo de acción de las hormonas influya también en patrones cognitivos.

Hipotiroidismo congénito

En 1999, *Dussault* publicó un artículo sobre la historia del cribado neonatal para detectar el hipotiroidismo congénito hasta ese momento.⁽¹⁷⁾ En él se describe que al inicio se rechazó la publicación de un método sencillo para la determinación de TSH, que había permitido identificar tres casos con hipotiroidismo congénito (HC) de 3000 muestras obtenidas de recién nacidos. El trabajo, un manuscrito en 1971, fue rechazado por considerarlo irrelevante. Poco tiempo después este método se introdujo en los EE. UU., Japón y Canadá, y, desde finales del siglo XX, esta enfermedad se detecta en los primeros días del nacimiento.

Al niño se le administra la levotiroxina, un análogo a la hormona tiroidea, que sustituye la acción de estas hormonas y, por tanto, permite que el cerebro madure semejante a su normalidad esperada, y así se previene la discapacidad

intelectual. Esto constituye uno de los grandes logros de la medicina preventiva por su bajo costo en el diagnóstico y tratamiento, y el alto beneficio social, ya que su prevalencia es aproximadamente 1 en 3500 nacidos vivos.

Esta enfermedad es un trastorno en el que existe un déficit parcial o total del funcionamiento de la glándula tiroides. Su causa puede ser agenesia o ausencia de la glándula tiroides, la hipoplasia o tamaño reducido, la ectopia (que es cuando la glándula está en un lugar inadecuado), o la dishormonogénesis, que consiste en un fallo enzimático que impide la producción de las hormonas.

La evolución natural de esta enfermedad conduce al llamado cretinismo, que conlleva a una discapacidad intelectual y del desarrollo. Las características clínicas más frecuentes observadas en recién nacidos o lactantes pequeños son la presencia de una fontanela anterior amplia, hernia umbilical y piel seca. Posteriormente, aparecen una serie de estigmas físicos como son baja talla, puente nasal deprimido, macroglosia, macrocránea, retardo en la maduración ósea, entre otras (Fig. 2).



Fig. 2 - “El infante de Vallecas”, de Sala Velázquez. Museo del Prado, Madrid.

Aunque los programas de diagnóstico y tratamiento precoz han eliminado las consecuencias catastróficas para la familia y la sociedad del retraso mental, persiste el problema de la optimización del rendimiento cognitivo. Con el tratamiento adecuado se evita la discapacidad intelectual, pero eso no impide que

existan secuelas cognitivas y conductuales hasta la adolescencia. En estudios longitudinales sobre el rendimiento académico, los maestros reportan que, como grupo, no tienen la misma calidad en las tareas docentes complejas que los controles pareados. Esto sugiere que, aunque las consecuencias más severas del hipotiroidismo pueden eliminarse con el tratamiento precoz, otras causadas por factores pre- y perinatales persisten.

Los déficits cognitivos encontrados en estudios realizados muestran un patrón que se manifiesta en al menos cuatro áreas principales:

1. Problemas en el procesamiento visoespacial
2. Problemas selectivos de memoria
3. Pobre rendimiento sensorimotor
4. Déficit atencionales

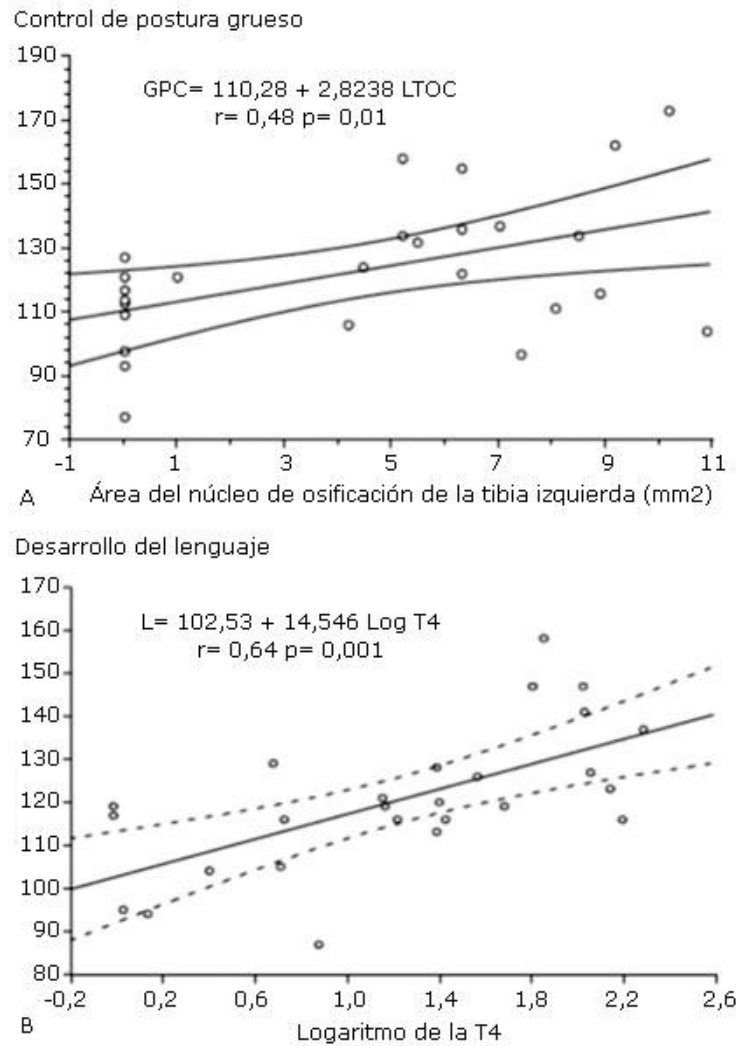
Dada la heterogeneidad de las pruebas neuropsicológicas empleadas en el estudio de las cohortes en diferentes países, resulta conveniente reducir la amplitud de los dominios cognitivos en una magnitud que permita generalizar los resultados para que sean usados en la clínica por neuropsicólogos y pediatras. Este enfoque sería distinto al empleado con frecuencia. Se debe explorar la neurocognición con múltiples pruebas neuropsicológicas, ya que posibilita identificar variables diana de uso fácil para médicos y psicólogos no expertos en neuropsicología, que puedan asumir estas tareas sin necesidad de depender de evaluaciones neuropsicológicas complejas. Estas investigaciones irían dirigidas fundamentalmente a los procesos atencionales, memoria y funciones ejecutivas, como eslabones primordiales de la cadena de procesos cognitivos.

Este trabajo es la integración de una serie de investigaciones realizadas por el autor y colaboradores con muestras de niños que presentan HC (cohortes de niños con HC de La Habana, Toronto, Montreal y Madrid), desde los primeros meses de vida hasta la adolescencia temprana, mediante diversos métodos, para lograr una descripción del patrón neurocognitivo y su asociación con factores de riesgo.

El primero fue un estudio de seguimiento realizado a 60 niños con HC que se evaluaron mediante la escala de desarrollo de Brunet Lezine (BL) a los 6, 10 y 24 meses de edad. El control postural grueso y la coordinación óculo motriz fina

(COF), aunque en rangos normales, presentaron valores inferiores a los normales. El análisis de covarianza mostró que el predictor más fuerte de desarrollo era la precocidad del tratamiento. Desde este trabajo ya comenzaba a definirse la hipótesis de que existirían deficiencias sutiles en el neurodesarrollo, probablemente permanentes.⁽¹⁸⁾

Un estudio posterior, con la misma escala de BL, aportó información esclarecedora sobre estas manifestaciones y sus influencias diferenciales fetales y neonatales.⁽¹⁹⁾ Se estudiaron 26 niños con HC a las edades de 3, 6, 12 y 18 meses. Con el propósito de disminuir las variaciones en las mediciones; estas se promediaron y se usó la media como variable dependiente. La influencia del hipotiroidismo fetal se estimó mediante el cálculo del área de los núcleos de osificación de la rodilla, a partir de la imagen de rayos X al nacer. De los cuatro núcleos, se escogió el izquierdo proximal por ser el que mayor correlación mostró con los otros tres. La severidad del hipotiroidismo neonatal se estimó mediante la determinación de los niveles de T₄ en la confirmación del diagnóstico (media 52,12 nmol/L). Se calcularon cuatro ecuaciones de regresión múltiple; para ello se emplearon los cuatro índices de desarrollo de la escala BL como variables dependientes; y como variables independientes, área del núcleo de osificación, niveles de T₄ en confirmación, días de inicio del tratamiento, dosis inicial de levotiroxina y eficiencia del tratamiento mediante el tiempo transcurrido para la normalización de la TSH. Los resultados se muestran en la figura 3.



Fuente: Álvarez MA, Carvajal F, Renón A, Pérez C, Olivares A, Rodríguez G, et al. Differential Effect of in Infants with Congenital Hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2004;61(1):17-20.

Fig. 3 - Influencia de la severidad del hipotiroidismo fetal y neonatal sobre el neurodesarrollo. A) Control de postura grueso y área de osificación de tibia izquierda. B) Lenguaje y logaritmo de la T4.

Como puede verse en el panel A, el área del núcleo de osificación de la tibia izquierda se correlaciona positivamente con las puntuaciones de control motor grueso. Es decir, que mientras más severo fue el hipotiroidismo en el feto, fue menor el área de osificación; las puntuaciones de control de postura grueso en los dos primeros años fueron más deficientes.

En el panel B se puede ver que mientras menos severo, desde el punto de vista bioquímico, era el hipotiroidismo después del nacimiento (niveles de T₄ en el diagnóstico), mejores puntuaciones se obtenían en la escala de lenguaje. O sea,

la severidad del hipotirodismo antes del nacimiento comprometía la coordinación de los movimientos gruesos, y la severidad de esta enfermedad después del nacimiento influía en el lenguaje.

Estos resultados muestran claramente que la influencia del hipotiroidismo en la maduración cerebral tiene patrones temporales y regionales diferentes. Hay que destacar la probable utilidad evolutiva de estas relaciones porque el recién nacido depende más de su motricidad que de su lenguaje y por ello, un mejor estado funcional de las hormonas tiroideas en la maduración cerebral favorece la mejor motricidad (que es la indispensable). Funciones directamente ligadas a la sobrevivencia maduran primero y las de la comunicación después.

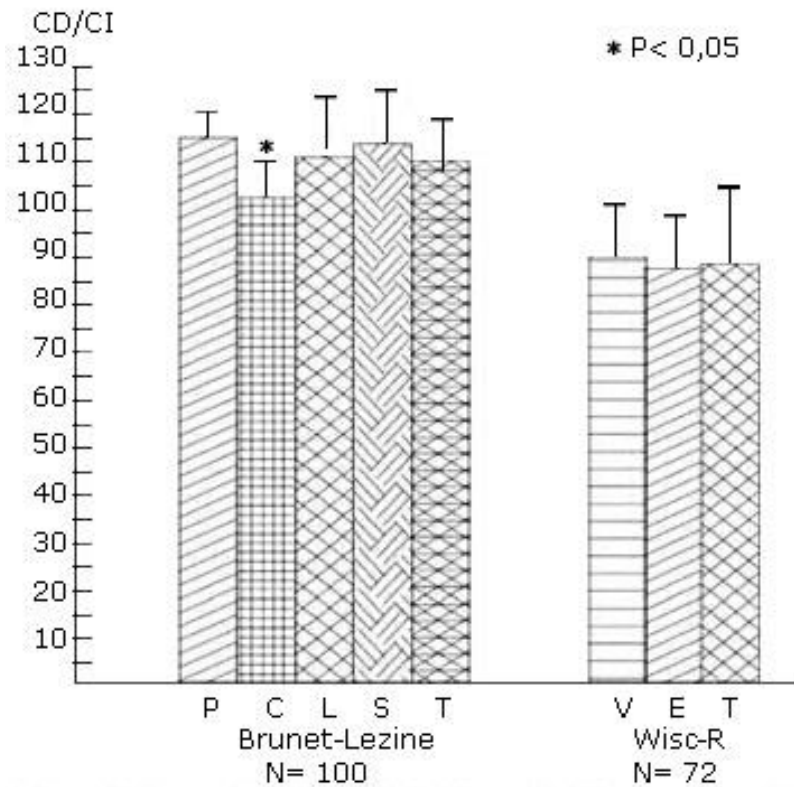
En un trabajo colaborativo del programa cubano con la cohorte del programa de HC de Toronto, Canadá,⁽²⁰⁾ se analizó la relación entre el rendimiento de diferentes componentes de la atención en 86 niños entre los 7 y 9 años y los niveles de TSH y T₄ concurrentes con las evaluaciones neuropsicológicas. Se comprobó que la combinación atípica de TSH y T₄ altas se asociaba a déficit atencional. Este efecto aparentemente era activador y transitorio, porque cuando se examinaba el rendimiento atencional un año después en este subgrupo de niños, que ya no presentaba esa combinación hormonal atípica, tampoco tenía niveles atencionales deficitarios. Una hipótesis neurobiológica sería que las HT, al jugar un papel en la modulación de la neuroquímica de la atención, puede reflejar el efecto de vías alternativas en sus acciones, ya sea por un defecto en la transcripción del receptor beta o por un exceso de tiroxina circulante, que pudo incrementar la actividad de los receptores alfa, tradicionalmente asociados a la regulación atencional.

Un estudio posterior para detectar las relaciones entre los déficit atencionales y variables electroencefalográficas⁽²¹⁾ se realizó con un grupo de 19 niños de 8 años de edad con HC, tratados antes de las dos semanas. En este estudio se aplicó la prueba de WISC, un test computarizado para evaluar la atención sostenida, y se realizó un estudio de electroencefalograma (EEG convencional) y cuantitativo. El análisis del EEG convencional en los niños estudiados mostró que en trece pacientes el trazado fue normal y en los seis restantes se presentaron alteraciones en la electrogenesis cerebral. De estos últimos, en cuatro pacientes se encontró sufrimiento cortical global difuso, uno reveló sufrimiento córtico-subcortical y el otro presentaba irritación cortical global en regiones medias izquierdas. La

comparación de los niños con EEG alterado y normal no mostró diferencias significativas en las variables cognitivas.

Cuando se exploraron las posibles correlaciones entre las variables del Neurotas 1.0, con el empleo del ritmo *delta*, se observó que el índice de atención se asociaba negativamente con este ritmo en la región frontal izquierda y central derecha (F3 y C4). Además, los errores por omisión se correlacionaban de forma negativa con el patrón eléctrico de la región frontal izquierda. La relación hallada entre las variables de atención y las localizaciones del ritmo *delta* en el EEGq es un dato de difícil interpretación, ya que los potenciales relacionados a eventos están limitados por el llamado problema inverso de la neurofisiología, es decir, se sabe el lugar donde se recoge la señal, pero no necesariamente dónde están los generadores de ella.

Posteriormente, se estudió una cohorte de 100 niños cubanos con HC, evaluados desde el nacimiento hasta los 10 años,⁽²²⁾ mediante la escala de neurodesarrollo de BL en los dos primeros años, y por la escala WISC a partir de los 6 años y la atención sostenida. En la figura 4 se muestran los valores de los cocientes de desarrollo, así como las escalas del WISC-R.



P: Control de postura gruesa, C: Coordinación Óculo motriz fina, L: Lenguaje, S: Sociabilidad, T: Total, V: Verbal, E: Ejecutivo

Fuente: Álvarez MA, Carvajal F, Pérez C, Olivares A, Fernández J, Robaina R, et al. Pronóstico de la cognición en el hipotiroidismo congénito tratado precozmente. Hipótesis del doble efecto. Rev Neurol. 2004;38:513-7.

Fig. 4 - Cocientes de desarrollo y de inteligencia a los 10 años en niños con hipotiroidismo congénito.

En el histograma de la izquierda aparecen las puntuaciones de las subescalas del BL que se pudo aplicar a los 100 casos analizados. Al igual que en el estudio inicialmente reportado, los valores se mantienen en rangos normales con la coordinación óculo motriz fina, ligeramente inferior a las demás escalas. Con relación al neurodesarrollo en los dos primeros años se encuentran asociaciones entre la duración del hipotiroidismo fetal y el control postural grueso, y de la concentración inicial de T₄ y el lenguaje. Este resultado ya había sido descrito anteriormente, pero ahora se confirma con un número mayor de pacientes.

En la prueba WISC, aplicada a los 72 casos que habían alcanzado la edad de 7 años, se encontró que, aunque los resultados de las tres escalas están en límites normales (entre 90 y 100 puntos), la inteligencia verbal se presenta con menos

afectación, y la manipulativa fue la de menor puntuación, lo cual es consistente también con hallazgos previos.

El análisis de la influencia de la causa mostró que el grupo con agenesia del tiroides (N= 21) tuvo la puntuación más baja 83 (desviación típica: 14), respecto al grupo con hipoplasia (N= 32) que obtuvo 90 (desviación típica: 20), y al grupo con dishormonogénesis (N= 18), con 94 (desviación típica: 10). Esta diferencia no resultó significativa, pero sugiere que el grupo con agenesia está más desfavorecido intelectualmente, lo cual es esperable debido a que es el que tiene menos suministro de HT durante el embarazo.

El análisis de regresión múltiple, con el cociente intelectual (CI) total como variable dependiente, y las hormonales y clínicas como independientes, permite afirmar que el CI a esta edad se asocia a dos variables de diferente tipo. Una de ellas se relaciona con el tratamiento médico, la dosis inicial de levotiroxina, y la otra es propia del neurodesarrollo, la coordinación óculo motriz fina.

Los resultados obtenidos en el estudio de esta cohorte, si bien sustentan el hecho de que el HC tratado precozmente es un éxito en la prevención del retraso mental, también abren muchas interrogantes sobre las interacciones entre las hormonas del tiroides, la neurogenética y la maduración óptima del cerebro.

La evaluación de la atención mediante pruebas conductuales, aunque sean computarizadas, no tiene la sensibilidad necesaria para detectar los déficits subclínicos en este tipo de trastorno. Para precisar estos resultados se comenzó a trabajar con los potenciales relacionados a eventos como indicador sensible psicofisiológico de los procesos atencionales. Inicialmente, se hicieron los registros de un paradigma Oddball para evaluar los componentes de la onda P300, que es un indicador atencional básico, pues permite estudiar la respuesta de identificación de estímulos infrecuentes e frecuentes durante una tarea aburrida. Se estudiaron 20 casos con HC y cocientes de inteligencia en rangos normales comparados con un grupo de control pareados por sexo y edad (Fig. 5).

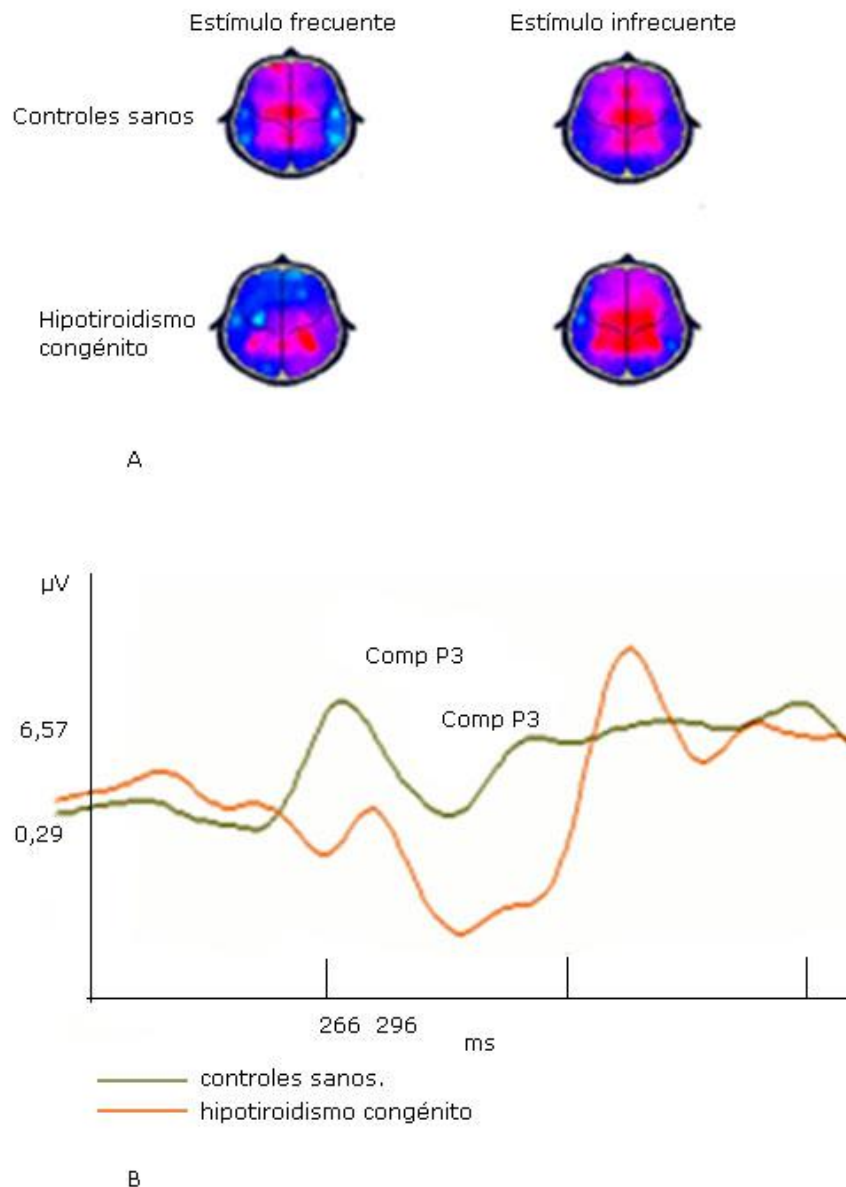


Fig. 5 - Potenciales relacionados a eventos (P300) en niños con hipotiroidismo congénito.

A) Mapa de amplitudes. B) Valores de latencia y amplitud en Cz.

En el panel superior (Fig. 5) se muestran los valores de amplitud y latencia en el paradigma de P300 descrito en la derivación CZ y en el inferior un mapa eléctrico interpolado de las amplitudes mediante el sistema internacional 10/20. Los valores de amplitud en los HC fueron inferiores (0,29 vs. 6,57) y la latencia fue superior 266 vs. 296, lo que demuestra un rendimiento inferior en el procesamiento de la información.

Mediante el mapa de amplitudes de ese mismo experimento, pero con todas las derivaciones del sistema 10/20, se evidenció que en los casos con HC se obtuvo

una activación eléctrica inferior en los lóbulos frontales durante la tarea de atención sostenida. Es decir, en una tarea de atención aburrida, los niños con HC, incluso con CI en rango normal, presentan amplitudes disminuidas en las zonas prefrontales en comparación con los controles sanos, y esto es un probable reflejo del déficit cognitivo subclínico. Si se analizan estos datos en el contexto que los pacientes tenían los CI dentro del rango normal, se comprende la necesidad de explorar la cognición en estos casos con métodos de alta sensibilidad, ya que se puede descubrir alteraciones no detectables por métodos más convencionales.

No solamente el déficit de la atención visual puede relacionarse con el rendimiento académico, sino también con la atención auditiva. Las vías auditivas comienzan a desarrollarse durante la etapa intrauterina y continúan la maduración después del nacimiento durante un periodo prolongado hasta la edad de 5 años aproximadamente. La hormona T₄ tiene un rol esencial en el tiempo de maduración neuronal de este periodo protractil, lo que hace que las vías auditivas sean muy vulnerables, tanto por la severidad del HC en el periodo neonatal, como por los episodios transitorios de hipotiroidismo por dosis insuficientes de levotiroxina como tratamiento sustitutivo.⁽²³⁾

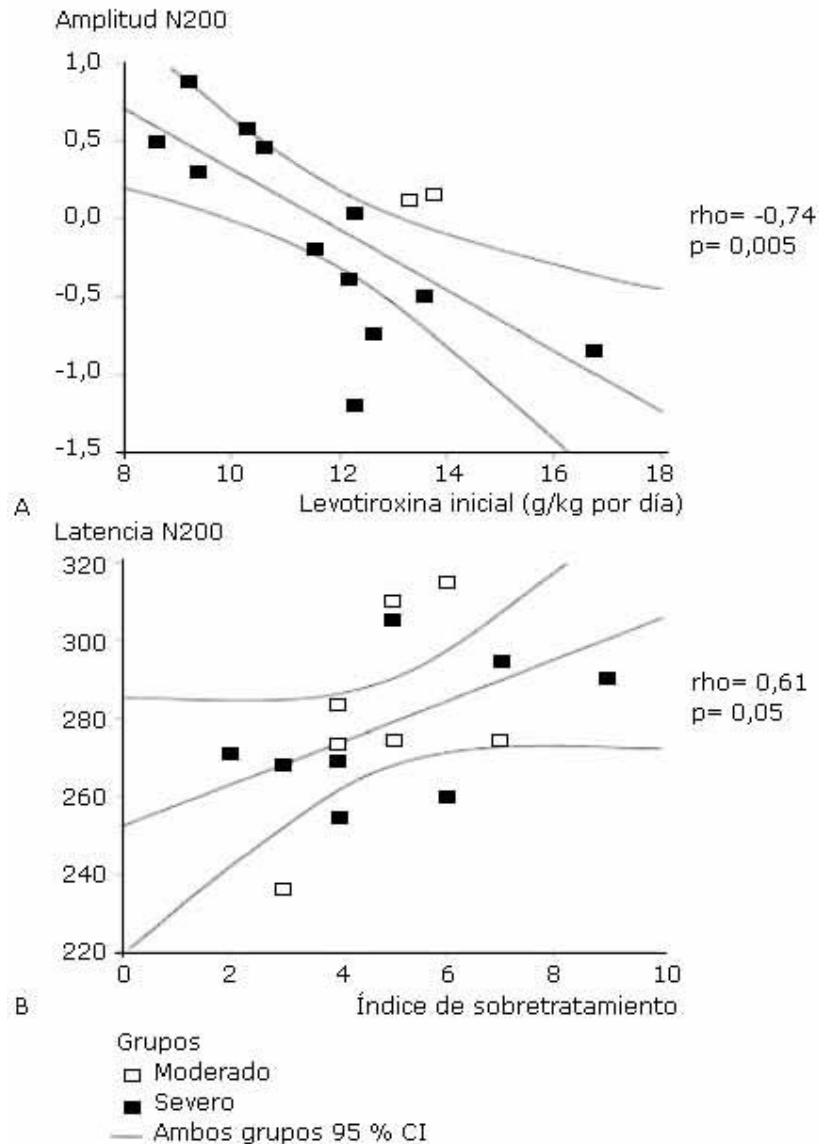
En esa línea de investigación, se realizó un estudio colaborativo en la Unidad de Neurobiología del Desarrollo, de la Universidad de Montreal.⁽²⁵⁾ La investigación tenía dos objetivos: conocer si había déficit en esta modalidad de atención y relacionarlos con variables de riesgo de la enfermedad como eran la influencia del sobretratamiento (cantidad excesiva de LT₄ administrada al inicio del diagnóstico) y del infratratamiento (cantidad insuficiente de levotiroxina). Si la concentración de TSH era inferior a 0,8 mU/L, se consideraba sobretratamiento; y si era superior a 6 mU/L, infratratamiento. Esta última variable era importante porque la maduración postnatal del sistema auditivo, especialmente su componente postalámico, representa un periodo crítico potencial para los episodios de infratratamiento. Se estudiaron 15 niños tratados en el Servicio de Endocrinología Pediátrica, del Hospital Sainte Justine, de la Universidad de Montreal.

Se evaluó la relación entre la dosis inicial de levotiroxina y los potenciales relacionados a eventos auditivos en 15 niños con HC. Para el estudio se empleó una condición auditiva pasiva en que se presentaban 300 tonos puros (150 de 1000 Hz y 150 de 1200 HZ) por separado en cada oído a 80 Db (sin ninguna otra

instrucción a los pacientes que fijar la atención en una cruz en el centro de la pantalla). La proporción frecuente/infrecuente de cada estímulo fue de 30 y 120, y se alternaban en cada oído.

El grado de hipotiroidismo fetal de los casos se clasificó en severo o moderado, basado en su maduración ósea al diagnóstico: severo si el área del núcleo de osificación era $< 0,05$ cm cuadrados, y moderados si el área del núcleo de osificación era mayor o igual a $0,05$ cm cuadrados. No se detectaron diferencias en los controles sanos, ni entre los subgrupos de moderados o severos.

La relación entre los valores de N200 (latencia y amplitud y la dosis inicial, y los episodios de sobretratamiento se puede apreciar en la figura 6.



Fuente: Marti S, Álvarez M, Simoneau-Roy J, Leroux S, Van Vliet G, Robaey P. Effects of early high-dose levothyroxine treatment on auditory brain event-related potentials at school entry in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res.*

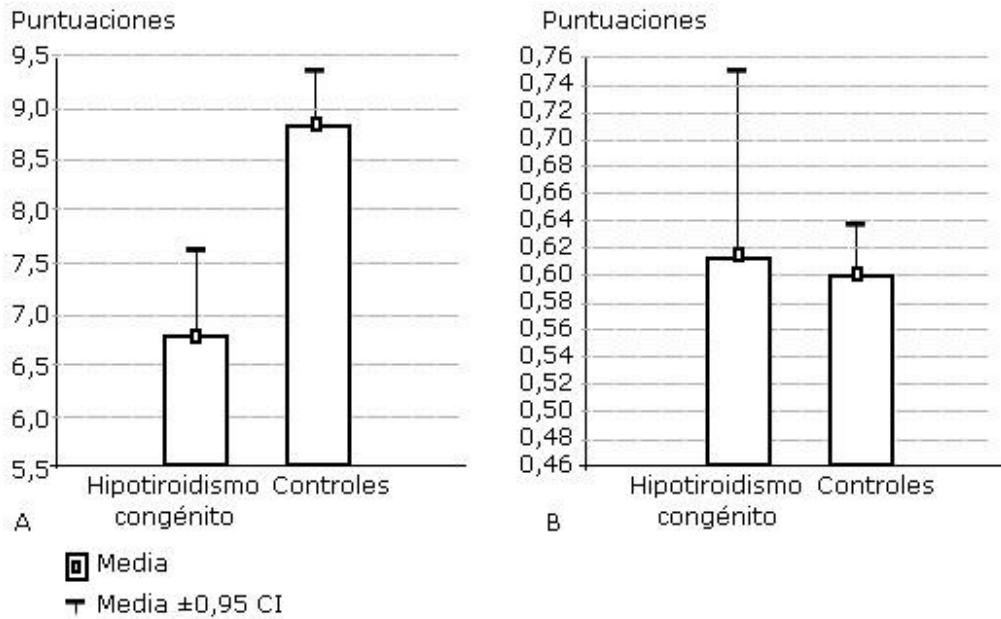
2006;66(5):240-8. Doi: 10.1159/000095069.

Fig. 6 - Relación de la dosis inicial de levotiroxina y el índice de sobretratamiento con la latencia y amplitud del componente N200 auditivo (cohorte Montreal). A) Amplitud N200 y dosis inicial de levotiroxina. B) Latencia N200 e índice de sobretratamiento.

La cantidad de episodios de sobretratamiento se relacionó con valores superiores de latencia, lo que indica un efecto nocivo sobre la velocidad de procesamiento de la información (0,61; $p < 0,05$). La significación clínica de este hallazgo es que

no solo había que prevenir los episodios transitorios de hipotiroidismo, sino que la cantidad de ocasiones en las que la dosis de levotiroxina fue excesiva y se produjeron episodios transitorios de hipertiroidismo, también fueron nocivos para la cognición. Por otra parte, la amplitud de la N200 se correlacionó negativamente con la dosis inicial de levotiroxina ($r = -0,74$; $p = 0,005$). Este estudio reveló que el uso de herramientas (como los potenciales relacionados a eventos) puede ser útil para ajustar los criterios de tratamiento y optimizar la cognición en este tipo de paciente.

Dado que este estudio se hizo con pocos casos, se realizó una investigación con 50 niños españoles con hipotiroidismo congénito de 10 años de edad, en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo, del Hospital General Docente “Gregorio Marañón”, de Madrid.⁽²⁴⁾ Se calcularon retrospectivamente los episodios de sobretratamiento (TSH estaba inhibida por debajo de $0,5 \mu\text{IU/ml}$) y de infratratamiento (TSH por encima de $4,5 \mu\text{IU/mL}$) en los seis primeros meses de vida. La cognición se exploró mediante una batería neurocognitiva computarizada diseñada especialmente para esta investigación, que comprendía los procesos de atención sostenida, tiempo de reacción, control inhibitorio y memoria espacial (Fig. 7).



Fuente: Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(2):114-20. Doi: 10.1159/000313370.

Fig. 7 - Alerta y control inhibitorio en niños con hipotiroidismo congénito (cohorte Madrid). A) Componente alerta de la atención. B) Control inhibitorio.

Los resultados de atención sostenida y control inhibitorio, componentes de las funciones ejecutivas, muestran que los niños con HC tienen puntuaciones inferiores en el control inhibitorio y no así en la atención sostenida.

La respuesta atencional mostró una correlación negativa significativa respecto a la cantidad de episodios de sobretreatmento en los primeros seis meses de vida ($r = -0,48$; $p < 0,01$). Las conclusiones de este estudio fueron que, probablemente, el déficit del control inhibitorio era inherente a la enfermedad, pero la atención en la edad escolar podía estar afectada si durante los seis primeros meses de vida se presentaban episodios transitorios de hipertiroidismo.

Este estudio se repitió con la misma población de niños y la misma técnica. Se analizó la influencia de las desviaciones del eutiroidismo en los primeros seis meses, y también durante los primeros tres años.⁽²⁵⁾

Los resultados indican que los episodios de exceso de dosis de levotiroxina influyen en la cognición, no solo a partir del efecto relacionado con la carencia de

hormonas tiroideas en los seis primeros meses, sino también con su exceso episódico durante los tres primeros años de vida. Este resultado es de interés clínico pues obliga a mantener una estrecha vigilancia durante un periodo de tiempo mayor que el que habitualmente se practica.

El componente neurocognitivo en riesgo de déficit, la atención sostenida, tiene como sustrato neural un grupo de áreas no contiguas que comprenden sectores del lóbulo parietal derecho superior, giro cingulado y corteza prefrontal. No se sabe todavía cuál es la secuencia de maduración de hormonas tiroideas dependientes de estas áreas en los primeros tres años de vida, pero los resultados sugieren que la ventana de ese periodo sensible es más amplia que lo que trabajos previos habían indicado. En este sentido, esta plasticidad del desarrollo, en la medida en que es más extendida en el tiempo, hace más vulnerable el cerebro del niño con HC.

El estudio longitudinal de la cohorte cubana de niños con HC demuestra que el mejor predictor de CI a los 13 años es el promedio del control postural grueso en los dos primeros años de vida (Fig. 8). El cociente de desarrollo promedio durante las evaluaciones de los primeros dos años se correlaciona de manera positiva y significativa con el cociente de inteligencia a los 13 años (0,43; $p < 0,0001$).

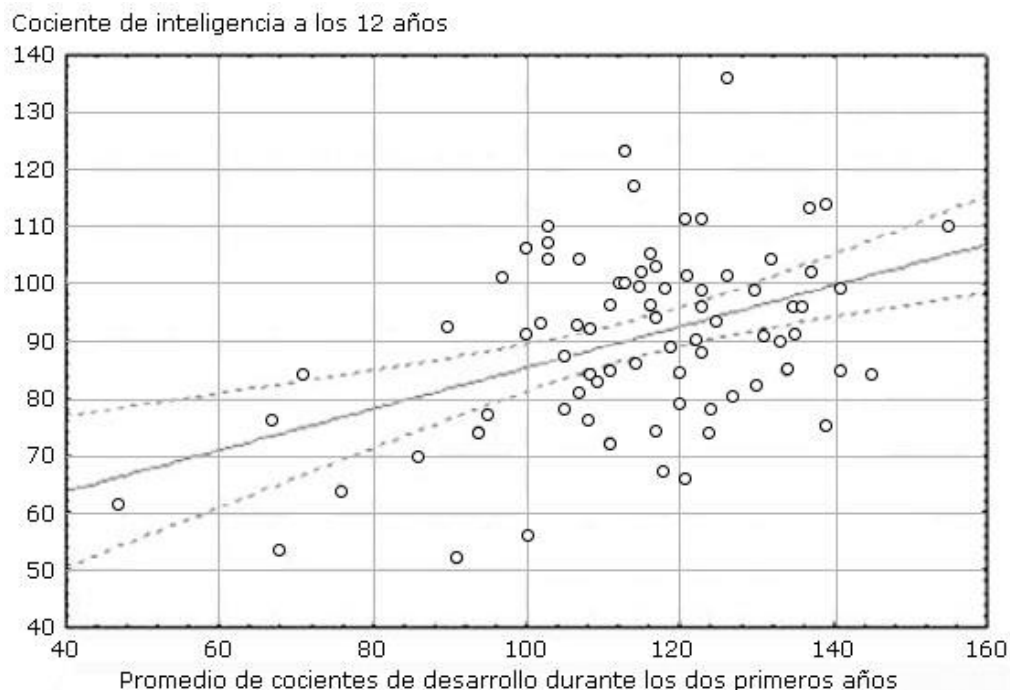


Fig. 8 - Cocientes de desarrollo promedio en los dos primeros años y cocientes de inteligencia a los 13 años (cohorte Habana).

A esta edad de 13 años se analizaron dos influencias no modificables en la cognición: a) severidad bioquímica inicial (niveles de T₄ al diagnóstico), y b) la etiología sobre los procesos cognitivos de atención sostenida y control inhibitorio.

Con respecto a la severidad neonatal del hipotiroidismo, la figura 9 muestra que los valores superiores en los niveles de la hormona T₄, en la determinación en talón para la confirmación del diagnóstico, están asociados a un mejor rendimiento en las funciones ejecutivas ($r= 0,65$; $p< 0,05$).

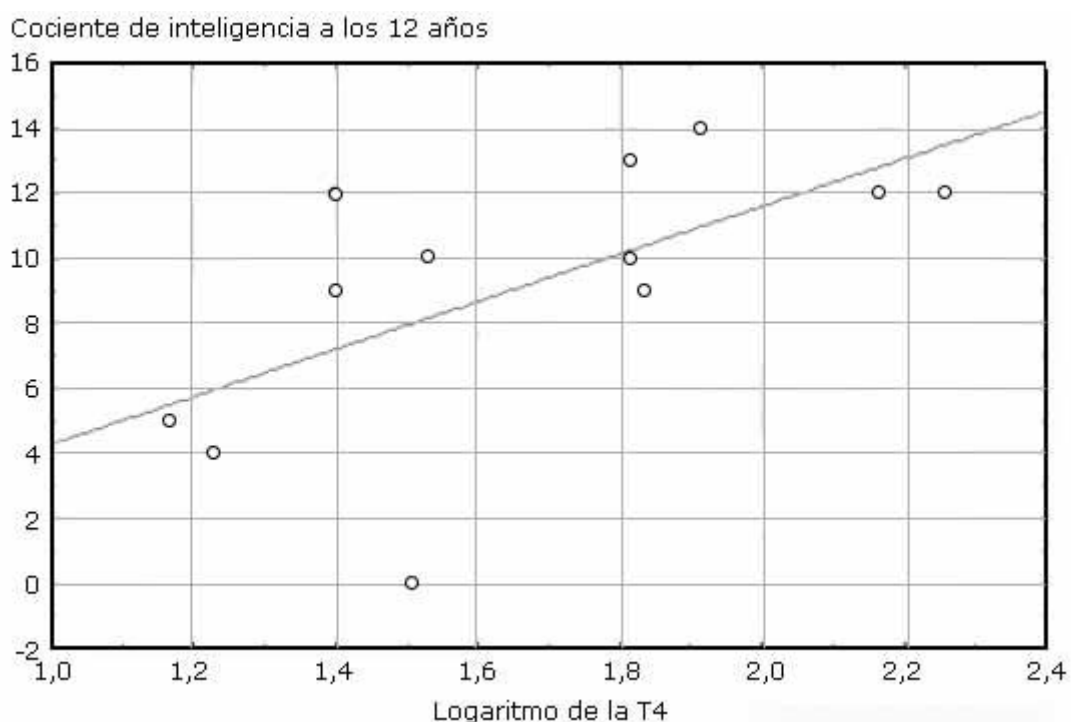


Fig. 9 - Niveles de tiroxina en el diagnóstico y control inhibitorio en la adolescencia (cohorte Habana).

Finalmente, para conocer la influencia de la etiología del hipotiroidismo en los cocientes de inteligencia, esta se clasificó en dos categorías: defectos del desarrollo (atireosis, hipoplasia y ectopia) y dishormonogénesis. El grupo de dishormonogénesis presentó valores superiores en la respuesta y en el control inhibitorio. Estudios de otras cohortes revelaron alteraciones en el hipocampo de adolescentes con HC, con el consecuente efecto de déficit de memoria.⁽¹⁴⁾

Conclusiones

En el HC se mantienen déficits cognitivos en los dominios de atención visual y auditiva, control inhibitorio y memoria, algunos de ellos asociados a factores prenatales y posnatales.

El trastorno de atención sostenida sutil, que se ha encontrado relacionado con los episodios de sobretratamiento, se expresa sin hiperactividad, por lo que puede pasar inadvertido por el pediatra o maestro. No implica un daño cognitivo mayor que comprometa severamente el rendimiento académico, sino una potencial limitación a las posibilidades cognitivas del niño que persiste en la adolescencia y adultez.

Un análisis integral de los resultados hallados y referidos en la literatura permite formular la hipótesis del doble efecto: las deficiencias cognitivas sutiles encontrados en el HC tratado precozmente se deben no solamente al efecto de la deficiencia de las hormonas del tiroides en períodos críticos del desarrollo del cerebro, sino también a un efecto paralelo sobre el cerebro, probablemente de tipo genético.

Los fundamentos que sustentan esta hipótesis son los siguientes: el patrón cognitivo descrito en las más diversas culturas, e incluso con un tratamiento óptimo, es muy similar. Aunque la influencia ambiental familiar en estos niños es un factor que modula su desarrollo intelectual, al igual que en todos los niños el cuadro clínico de déficit atencional y visoespacial es prácticamente invariable. Estos resultados sugieren una relativa independencia de estos déficits con relación a la gravedad de la enfermedad, a la calidad del tratamiento y a las influencias culturales. Por ello, la influencia *ad hoc* que puede explicar más convenientemente este patrón es la influencia genética. Los recientes avances en genética molecular han permitido la caracterización de diferentes genes esenciales para el normal desarrollo y producción hormonal del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Si las mutaciones de esos genes ofrecen una explicación de carácter molecular de subgrupos de pacientes con HC, es posible que esta también sea la explicación de por qué existe un límite para el rendimiento de algunos procesos cognitivos que dependen del correcto desarrollo del sistema nervioso.

La hipótesis más plausible y simple es la de considerar entonces que estos déficits invariables están fuera de la influencia directa de la gravedad de la enfermedad y del alcance del tratamiento.

La cognición en el niño con HC está sometida a diferentes tipos de factores de riesgo: los comunes al neurodesarrollo en general y los específicos de la enfermedad (estos últimos pueden ser modificables y no modificables).

Factores de riesgo:

1. Comunes. Factores de riesgo existentes en cualquier población infantil y comorbilidad con condiciones médicas que comprometan el normal desarrollo del sistema nervioso.
2. Específicos de la enfermedad. Estos, a su vez, son de dos tipos: los no modificables y los modificables.

- No modificables:

- Duración y severidad del hipotiroidismo fetal. Evaluable mediante la maduración ósea al nacimiento.
- Etiología. Los casos con agenesia tienen mayor riesgo de daño cognitivo.
- Diferencias individuales en la terapia inicial con levotiroxina sódica

- Modificables:

- Precocidad del tratamiento. Debe establecerse antes de las dos semanas después del nacimiento.
- Dosis inicial y en los primeros años. Debe estar en el límite recomendado y se deben evitar los episodios de sobretratamiento e infratratamiento.

Sugerencias

Debe monitorearse el desarrollo psicomotor y el rendimiento escolar en todos los niños con HC y, especialmente, en los casos de alto riesgo como son: a) los que tienen ausencia de epífisis al nacer. b) los que tienen niveles muy bajos de T₄ o altos de TSH en el diagnóstico, y los que presentan diagnóstico de atireosis, c) los que demoran mucho en normalizar los valores de TSH, d) los que tienen mal control durante el primer año de vida o retraso en alcanzar algún hito del desarrollo.

Se debe hacer un plan personalizado educacional en el caso que se afecte el desarrollo escolar, si el hipotiroidismo fue muy severo.

Deben evaluarse probables problemas de conducta desde el diagnóstico hasta la edad escolar.

Se deben detectar problemas de memoria y establecer estrategias de entrenamiento.

Deben realizarse pruebas de audición repetidas, neonatal, antes de la edad escolar y en cualquier otro momento que sea necesario.

Se recomienda hacer exámenes para detectar problemas de procesamiento visual (no solo acuidad visual).

Se recomienda evaluar retrasos en el lenguaje a los tres años y remitirlos a terapia especializada, si es necesario.

Consideraciones prácticas

La evaluación cognitiva de un paciente en edad pediátrica con endocrinopatías requiere conocimientos particulares para que el informe sea de utilidad para el médico.

Lo primero es que no se deben evaluar con los tests que dispone, sino con una batería diseñada específicamente en función de las hipótesis neurobiológicas subyacentes. Esto permitiría que la evaluación tenga la sensibilidad y especificidad necesaria.

No deben esperarse lesiones focales, como es común en la práctica neuropsicológica clásica, ya que los déficits presentes son producidos por afectaciones sistémicas de origen molecular. Tampoco es común que aparezcan alteraciones *de novo*, sino déficit de los procesos cognitivos habitualmente explorados.

Finalmente, es necesario conocer el estado del control endocrino concurrente con el instante de la evaluación, pues es una variable moduladora importante del rendimiento cognitivo.

Agradecimientos

A Francisco Carvajal, endocrinólogo pediatra, del Instituto Nacional de Endocrinología de Cuba; a Joanne Rovet, profesor emérito de Pediatría y Psicología, The Hospital for Sick Children, Toronto; a Guy Van Vliet, endocrinólogo pediatra, del Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal; a María Dolores Arnao, de la Unidad de Endocrinología Pediátrica, del Hospital Gregorio Marañón de Madrid; a Corina Matamoros y Violeta Álvarez por sus múltiples apoyos.

Referencias bibliográficas

1. Álvarez M. Neuropsicología de la endocrinología. 1a ed. Madrid: Eos; 2017.
2. Diamond M. Clinical implications of the organizational and activational effects of hormones. *Hormones and behavior* 2009;55(5):621-32.
3. Herting MM, Sowell ER. Puberty and structural brain development in humans. *Front Neuroendocrinol.* 2017;44:122-37.
4. Koss WA, Frick KM. Sex differences in hippocampal function. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):539-62.
5. Phoenix C, Goy RH, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate of the tissues mediating mating behaviors in the female guinea pig. *Endocrinology.* 1959;65:369-82.
6. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):73-81.
7. Miranda A, Sousa N. Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. *Brain Behav.* 2018;8(2):e00920.
8. Stepien BK, Huttner WB. Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:209. Doi: 10.3389/fendo.2019.00209
9. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *Neo Reviews.* 2020;21(1):e30-e6.
10. Jansen TA, Korevaar TI, Mulder TA, White T, Muetzel RL, Peeters RP, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time

window-specific analysis of a prospective cohort. The lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(8):629-37.

11. Martínez ME, Duarte CW, Stohn JP, Karaczyn A, Wu Z, DeMambro VE, et al. Thyroid hormone influences brain gene expression programs and behaviors in later generations by altering germ line epigenetic information. Mol Psychiatry. 2020;25(5):939-50.

12. Morte B, Gil-Ibáñez P, Bernal J. Regulation of gene expression by thyroid hormone in primary astrocytes: factors influencing the genomic response. Endocrinology. 2018;159(5):2083-92.

13. Obregon MJ, Calvo RM, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. Endocr Dev. 2007;10:86-98. Doi: 10.1159/000106821

14. Rovet J. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. In: Szinnai G, ed. Paediatric Thyroidology. Endocr Dev. Basel: Karger; 2014. p. 26-43. Doi: <https://doi.org/10.1159/000363153>

15. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. J Neuroendocrinol. 2004;16:809-18.

16. Álvarez MA, Navarro D, Gómez A, Alavez E. Attention Disturbance in Graves Disease. Psychoneuroendocrinology. 1983;8(4):451-4.

17. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(12):4332-4. Doi: 10.1210/jcem.84.12.6221.

18. Álvarez MA, Güell R, González J, Seuc A, Pérez H, Robaina R, et al. Neuropsychological development during the first two years in children with congenital hypothyroidism screened at birth: the Cuban experience. Screening. 1992;1:167-73.

19. Álvarez MA, Carvajal F, Renón A, Pérez C, Olivares A, Rodríguez G, et al. Differential Effect of in Infants with Congenital Hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2004;61(1):17-20.

20. Rovet J, Álvarez MA. Thyroid hormone and attention in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 1996;9(1):83-8. Doi: 10.1515/jpem.1996.9.1.63.

21. Álvarez M, Güell R, Daniel L, Berazaín A, Machado C, Pascual A. Estado neurocognitivo en niños de 8 años con hipotiroidismo congénito tratado precozmente. *Rev Neurol (Spain)*. 1999;28:701-6.
22. Álvarez MA, Carvajal F, Pérez C, Olivares A, Fernández J, Robaina R, et al. Pronóstico de la cognición en el hipotiroidismo congénito tratado precozmente. Hipótesis del doble efecto. *Rev Neurol*. 2004;38:513-7. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.3806.2003396>
23. Marti S, Álvarez M, Simoneau-Roy J, Leroux S, Van Vliet G, Robaey P. Effects of early high-dose levothyroxine treatment on auditory brain event-related potentials at school entry in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2006;66(5):240-8. Doi: 10.1159/000095069
24. Álvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(2):114-20. Doi: 10.1159/000313370
25. García Morales L, Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Dulín Íñiguez E, González MÁ. Atención sostenida en niños con hipotiroidismo congénito en edad escolar. Influencia de los episodios de sobretratamiento en los primeros 3 años de vida. *Neurología*. 2020;35(4):226-32.