



Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte

Aleida Rivera-Hernández,¹ Hebert Huerta-Martínez,¹ Yahir Centeno-Navarrete,¹ Rosalba Flores-Escamilla,¹ Jessie Nallely Zurita-Cruz^{1,*}

¹ Departamento de Endocrinología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito (HC) es resultado del déficit de hormonas tiroideas (HT) causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroideas (disgenesia), síntesis de HT (dishormonogénesis), transporte intracelular a células blanco y/o acción de las HT (resistencia a hormonas tiroideas) desde el nacimiento. Se clasifica en esporádico y hereditario con base en su genética y, por su localización anatómica, en primario, central y periférico. En 85% de los casos el HC es esporádico y el resto es hereditario. En México se reporta una incidencia de 1 en 1,950 recién nacidos, con predominio en el sexo femenino. El primordio tiroideo se identifica desde el primer mes de gestación, tiene origen endodérmico y su desarrollo depende de factores de transcripción específicos. *In utero*, la tiroides produce tiroxina desde la semana 11. Al nacimiento hay un pico de secreción de hormona estimuladora de tiroides (TSH), pues las HT son termogénicas. La TSH se normaliza a las 24 horas de vida postnatal. Las HT circulan unidas a la globulina transportadora de tiroxina, son internalizadas al citoplasma de las células blanco a través de transportadores, metabolizadas a triyodotironina por efecto de las desyodinasas y translocadas al núcleo para unirse a receptores nucleares específicos donde ejercen sus efectos biológicos tanto genómicos como no genómicos. Las HT actúan en casi todos los sistemas en el cuerpo y son esenciales para el

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism (CH) results from the deficit of thyroid hormones (TH) caused by an alteration in the development of the thyroid gland (dysgenesis), synthesis of HT (dyshormonogenesis), intracellular transport to target cells, or action of HT (resistance to thyroid hormones), since birth. Based on its genetics it is classified as sporadic or hereditary; by its anatomical location could be divided in primary, central and peripheral. In 85% of the cases the CH is sporadic and the others are considered hereditary. In Mexico, the incidence reported is 1 of every 1,950 newborns, with predominance in females. The thyroid primordium is identified at first month of gestation and it has an endodermal origin and its development depends on specific transcription factors. *In utero*, the thyroid gland produces thyroxine since 11th week. There is a peak of TSH secretion at birth, because TH are thermogenic. The thyroid stimulating hormone is normalized 24 hours after birth. HT circulate bound to thyroxine transport globulin, then, they are internalized into the cytoplasm of target cells by transporters and metabolized to triiodothyronine by deiodinases, and finally they are translocated to the nucleus to bind to specific nuclear receptors, where they exert their biological effects both genomic and non-genomic. HT have metabolic action in almost all systems in the body and are essential for neurodevelopment since fetal period

* Correspondencia: JNZC, zuritajn@hotmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, Centeno-Navarrete Y, Flores-Escamilla R, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: definición, epidemiología, embriología y fisiología. Primera parte. Rev Mex Pediatr 2017; 84(5):204-209.

[Update on congenital hypothyroidism: definition, epidemiology, embryology, physiology. Part one]

neurodesarrollo desde *in utero* hasta los primeros tres años de vida. Si hay deficiencia de las mismas en estas etapas, se desarrollará retraso mental y psicomotor irreversible.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito, hormonas tiroideas, fisiología.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) se ha definido como una patología que resulta del déficit de hormonas tiroideas (HT) causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroideas (disgenesia), en la síntesis de HT (dishormonogénesis), en el transporte intracelular a las células blanco o acción de las hormonas tiroideas (resistencia a hormonas tiroideas) desde el nacimiento.¹ A grandes rasgos el HC se clasifica en esporádico y hereditario, con base en sus características genéticas. Por la localización anatómica del mismo se divide en tres: 1) **HC primario** cuando hay alteraciones en la organogénesis de la tiroideas o en su capacidad para sintetizar hormonas tiroideas. 2) El **HC central**, aislado o combinado, por la deficiencia de otras hormonas sintetizadas en la adenohipófisis o en el hipotálamo. El aislado es debido a mutaciones que afectan sólo la síntesis, secreción y/o bioactividad de la subunidad β de hormona estimulante de la tiroideas (TSH), mutaciones inactivadoras del receptor de la hormona liberadora de TSH (TRH, por sus siglas en inglés), del miembro 1 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF-1, por sus siglas en inglés), o bien, por mutaciones en genes relacionados con el desarrollo embrionario de la hipófisis como el PROP1 (Profeta de Pit), POU1F1 implicado en la diferenciación del tirotropo, lactotropo y somatotropo.²⁻⁴ Mientras que el 3) **HC periférico** es secundario a defectos en el transporte intracelular de las HT, alteraciones estructurales de los receptores de HT, o del metabolismo de las hormonas tiroideas, por la baja actividad de las desyodinasas.^{5,6}

Este artículo se enfocará en el hipotiroidismo congénito primario tanto esporádico como hereditario; sin embargo, es importante señalar que muchos de los aspectos fisiopatológicos relacionados con el déficit de hormonas tiroideas en los tejidos diana son similares, así como su repercusión desde el punto de vista clínico.⁷⁻⁹

Epidemiología

El escrutinio para HC en Estados Unidos de Norteamérica se realiza anualmente a aproximadamente

to the first 3 years of life; if there is a deficiency in these stages it would cause mental retardation and irreversible psychomotor development.

Key words: Congenital hypothyroidism, thyroid hormones, physiology.

4,000,000 recién nacidos (RN), de los cuales a 1,000 se les diagnostica y trata el HC primario. El HC en más de 85% de los casos es esporádica, en el resto es hereditaria, en general es de transmisión autosómica recesiva causada por mutaciones en genes clave en la síntesis de hormonas tiroideas, dishormonogénesis o por resistencia en la acción de las mismas en los tejidos blanco.¹⁰ A nivel mundial la incidencia es muy variable desde uno en 3,000 a 4,000 recién nacidos, con una relación 2:1 con predominio en el sexo femenino, aunque en México se ha reportado una incidencia mayor de 1 en 1,950 RN vivos.^{11,12}

Embriología y fisiología

En el embrión humano el primordio de la glándula tiroideas (GT) se identifica en el primer mes de la concepción; se origina de una invaginación en el endodermo medio del intestino primitivo a nivel de la primera y segunda bolsa faríngea, mientras que las porciones laterales de la tiroideas se originan de la cuarta bolsa faríngea. Su descenso caudal es guiado por el conducto tirogoso, este último se oblitera y desaparece en el segundo mes de la concepción, dando origen al agujero ciego en la base de la lengua y al lóbulo piramidal de la GT en la parte caudal. Este hecho explica la localización ectópica del tejido tiroideo que aparece en aproximadamente 65% de los casos de HC primario (tiroideas lingual, la presentación más común).¹³ El desarrollo de la GT es controlado por diversos factores de transcripción genética, los más importantes son los factores de transcripción tiroideos 1 y 2 (TTF1 y TTF2, por sus siglas en inglés) y homeosecuencia emparejada-8 (PAX-8, *paired homeobox-8*), esta última involucrada en la proliferación, migración, diferenciación de las células foliculares y en la producción de tiroxina (T4).¹⁴ Estos factores dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la expresión de genes clave en la síntesis de HT, como los que codifican al **simportador de sodio/yodo** (NIS), que se encarga del transporte de yodo de la membrana basolateral al citosol en la célula folicular a la **pendrina** —transportador de yodo-cloro— cuya función es el transporte de yodo del citosol a través de la membrana apical a la luz

del folículo de la **tiroglobulina** (Tg), proteína cuyos residuos de tirosina se unen al yodo. La **tiroperoxidasa** (TPO), enzima que se encarga de la oxidación del yodo, de la yodación de residuos de tirosina de la Tg y del acoplamiento de mono y diyodotirosina para formar triyodotironina (T3) o dos diyodotirosinas, en el caso de tiroxina (T4).¹⁵ Otra proteína importante es la **oxidasa dual tipo 2** (DUOX2), enzima clave para la generación de peróxido de hidrógeno (esencial en el proceso de oxidación del yodo). En resumen las mutaciones en estos genes pueden provocar HC primario tipo dishormonogénesis.¹⁶⁻¹⁸

En cuanto a la ontogenia funcional de la tiroides, las células foliculares producen Tg desde el día 29 de la gestación, mientras que la capacidad para concentrar yodo y sintetizar T4 inicia en la semana 11. Es importante señalar que la capacidad de la hipófisis para sintetizar y segregar TSH se presenta en las semanas 10-12 de la gestación, por lo tanto el crecimiento y desarrollo de la GT en etapas embrionarias tempranas no depende en forma exclusiva de la hipófisis. El nivel de TSH se incrementa entre la semana 18-26 de gestación, lo que coincide con la madurez del hipotálamo. Por otro lado, la globulina transportadora de tiroxina es detectable en el suero fetal desde la semana 10 y aumenta progresivamente hasta el término de la gestación. En el feto el metabolismo de la T4 es diferente al del adulto, ya que una gran proporción se transforma en triyodotironina reversa (T3 reversa), lo que ocasiona un descenso en la T3 hasta la semana 34-35 de la gestación cuando los niveles de la T3 se elevan. Este fenómeno coincide con el aumento del cortisol en el feto que, en conjunto, incrementarán la producción del factor surfactante pulmonar para preparar al feto para la vida extrauterina. También es importante mencionar que el crecimiento y desarrollo del feto dependen de múltiples hormonas como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II y I (IGF II e IGF I) y de las hormonas tiroideas, estas últimas desempeñan un papel relevante en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), pero no así en el crecimiento longitudinal del feto, ésta es la razón por la cual el RN con hipotiroidismo no presenta talla baja. Sólo una cuarta parte de la T4 materna cruza la barrera feto-placentaria; sin embargo, esta fracción determina 25-33% del depósito de la T4 en el RN de término, que aunada a una mayor actividad de la 5'-desyodinasa tipo 2 en el cerebro fetal, aumentan la conversión de T4 a T3. Ambos fenómenos aseguran que el desarrollo del feto hipotiroideo no se vea afectado, siempre y cuando la madre sea eutiroidea.¹⁹ En el caso de la mujer hipotiroidea embarazada es necesario

incrementar la dosis de levotiroxina hasta en 50%, en particular a partir del segundo trimestre del embarazo, para asegurar un desarrollo fetal normal, puesto que los estrógenos elevan la globulina transportadora de tiroxina.

Al nacimiento, la exposición al frío del RN causa un pico de secreción de TSH hasta 60-80 mU/L en los primeros 30-60 minutos, el cual disminuye hasta 20 mU/L en las primeras 24 horas y hasta 6-10 mU/L en la primera semana de vida extrauterina (VEU), lo que condiciona también un pico en la secreción de HT que incrementará el metabolismo y la generación de calor en el RN. Este pico de TSH es la razón por la cual el tamiz neonatal para el HC debe realizarse 3-5 días después del nacimiento. En el RN prematuro (más los de 24-27 semanas de gestación) hay inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, por lo que la capacidad de secreción de TSH y de la T4, es menor comparada con el RN de término. Este fenómeno se ve potencializado por el empleo de dopamina o esteroides para el tratamiento de las comorbilidades que presentan algunos de estos pacientes. En estos últimos, así como en los de bajo y muy bajo peso al nacer, los puntos de corte del tamiz para diagnóstico de HC no son determinantes.²⁰

Efecto de las hormonas tiroideas

Las HT son llevadas en la circulación por la globulina transportadora de tiroxina, una vez en las células diana son internalizadas tanto la T4 como T3 a nivel intracitoplasmático, a través de transportadores específicos localizados en la membrana celular, como el transportador monocarboxilato (MCT), en particular el tipo 8 y 10. Los MCT8 son de importancia, pues se encuentran en la tiroides, neuronas, hígado y otros tejidos. Una vez dentro del citosol, la T4 se metaboliza a T3 a través de las desyodinasas tipo 1 y 2, luego esta hormona es translocada al núcleo donde se une a receptores intranucleares, entre los que destacan los tipo alfa 1 (RT alfa 1) y alfa 2 (RT alfa 2), tipo beta 1 (RT beta-1) y beta 2 (RT beta-2), cuya distribución en tejido es específica y asimétrica. Estos receptores forman dímeros para ejercer sus efectos biológicos, tanto como homodímeros (dos receptores de T3) como heterodímeros (un receptor de T3 y uno de ácido retinoico). Así, este complejo hormona-receptor se une al elemento de respuesta de hormonas tiroideas, localizado en el ADN a secuencias específicas que, al ser estimuladas, provocan la transcripción de genes específicos que ejercerán efectos genómicos, condicionando el crecimiento y diferenciación celular. También

tienen efectos no genómicos a nivel del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas en los órganos diana como hueso, SNC y corazón, entre otros.^{21,22}

Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Metabolismo de lípidos

Las HT tienen acciones directas en el metabolismo de lípidos, ya que disminuyen la concentración de colesterol total, pues aumentan la transcripción y expresión de receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL) a nivel hepático. También incrementan la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), estimulan la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), de la lipasa hepática, la lipogénesis y la expresión de receptores *scavengers*, lo que se traduce en un efecto cardioprotector global al disminuir el colesterol LDL y al producir hidrólisis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las de densidad intermedia (IDL). Las HT también ejercen efectos indirectos al mejorar la sensibilidad a la insulina, condición que mejora la actividad de la LPL que produce mayor hidrólisis de triglicéridos en las VLDL. De ahí, que en el hipotiroidismo primario es común observar hipercolesterolemia.^{18,23}

Metabolismo de carbohidratos

Las HT incrementan la tasa de absorción de glucosa debido a un aumento en el vaciamiento gástrico, en el flujo sanguíneo portal y en la producción hepática de glucosa, al activar la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Algunos estudios sugieren que las HT alteran la sensibilidad a la insulina, puesto que influyen en la expresión y/o activación del receptor β adrenérgico y del receptor gamma del proliferador de peroxisomas (PPAR γ). Además, las HT elevan la expresión de los glucotransportadores (GLUT), en particular los subtipos GLUT1, GLUT3 y GLUT4. En resumen, las hormonas tiroideas regulan tanto la producción como utilización de la glucosa.^{18,24}

Metabolismo proteico

Las HT estimulan en general el catabolismo proteico, pero a nivel de musculoesquelético promueven la contractilidad y regeneración de la fibra muscular, así como el transporte, el metabolismo y la utilización de glucosa necesarios para permitir un crecimiento y desarrollo adecuados en cada una de las edades pediátricas.²⁵

Sistema nervioso central (SNC)

Los efectos de las HT no sólo dependen del tejido estimulado, sino de una ventana cronológica determinada por la edad del sujeto que va desde la vida intrauterina, pasando por el RN hasta aproximadamente 3-4 años de vida postnatal. En el SNC, las HT desempeñan un papel determinante en la proliferación y migración de los neuroblastos, además participan en el crecimiento dendrítico y axonal, en la diferenciación de oligodendrocitos, en la mielinización y en los componentes neurales y gliales. Un síndrome llamado Allan-Herndon-Dudley que se debe a una mutación en el gen que codifica para un transportador intracelular de hormonas tiroideas llamado MCT8, representa una patología que nos deja ver la importancia de las HT en el desarrollo del SNC. Al perder el MCT8 su función, que es transportar la T3 de las células de la glía a las neuronas, condiciona una deficiencia intracelular extrema de dicha hormona, lo que provoca tanto retraso mental profundo con coeficiente intelectual (CI) menor de 30, como retraso psicomotor grave, por la falta de disponibilidad de HT a nivel intraneuronal.²⁶ Otras patologías donde es importante la acción de las hormonas tiroideas en el desarrollo del SNC son la resistencia a HT, por defectos en los receptores alfa o beta, los cuales comprometen también el desarrollo intelectual, manifestado por retraso en el lenguaje y el CI.²⁷

Cabe señalar que el término de cretinismo debería ser aplicado para los RN cuyo déficit de HT ocurre *in utero*, por lo que el niño ya tiene daño neurológico anatómico y funcional irreversible al nacimiento, como en el caso del hijo de madre con deficiencia importante de yodo en la dieta. En estudios recientes se ha confirmado que el cerebro completo de fetos entre las semanas 8.1 a 13.9 de edad gestacional expresan los genes THRA (receptor alfa de HT, por sus siglas en inglés) y el THRB (receptor beta de HT, por sus siglas en inglés), hecho que coincide con la elevación progresiva de las HT maternas para asegurar al feto la disponibilidad de T4 libre. Sin embargo, este ajuste podría ser insuficiente en mujeres con deficiencia severa de yodo en la dieta, lo que se ha asociado a atrofia de la corteza cerebral y de estructuras subcorticales, como el puente de Varolio y el mesencéfalo. En otros estudios se le ha asociado a una señal hiperintensa anormal en T1 en la resonancia magnética nuclear a nivel del *globus pallidus* y *substantia nigra*.²⁸

Regulación de la temperatura

Las HT, en particular la T3, estimulan la actividad de la proteína mitocondrial desacopladora tipo 1 y 2

(UCP1 y UCP2, por sus siglas en inglés) relacionada con el incremento en la termogénesis en los tejidos periféricos. La UCP2 también está presente en el núcleo arcuato, de tal suerte que una menor concentración de T3 como en el hipotiroidismo causaría intolerancia al frío o hipotermia en el RN.²⁹

Agua y metabolismo mineral óseo

Las HT estimulan la depuración de agua libre a nivel renal, por lo que en el hipotiroidismo puede encontrarse hiponatremia dilucional, manifestada clínicamente por un edema duro ocasionado por el depósito de mucopolisacáridos y de agua libre.

En el metabolismo óseo, las HT actúan en forma indirecta a través de la TSH. Se conoce que las HT aumentan el recambio óseo, aunque no se ha establecido el mecanismo exacto. En un modelo de ratón *knockout* para el receptor de TSH no se detectó osteoporosis, de ahí que se considera que su efecto podría manifestarse a través de la inhibición de la formación osteoblástica e inhibición de la resorción osteoclástica.¹⁸

Aparato cardiovascular

Las HT mejoran la contractibilidad cardiaca, la función diastólica y reducen la postcarga, además de tener efectos angiogénicos, los cuales en conjunto mejoran tanto el aporte como el consumo de oxígeno del miocardio. Las HT son cronotrópico e inotrópico positivas que mejoran el gasto cardíaco en 20% y disminuyen 25% la resistencia vascular periférica (ya que son hormonas vasodilatadoras) en niños hipotiroides una vez tratados.³⁰ En sujetos con hipotiroidismo no tratado, puede observarse clínicamente bradicardia, derrame pericárdico (muy raro), mientras que en adolescentes y adultos hipertensión arterial de predominio diastólico, debido a un incremento en la resistencia vascular periférica y retención de agua libre a nivel renal. En niños con cardiopatías congénitas, por ejemplo, en niños con síndrome de Down la afección cardiovascular puede ser más grave.

Crecimiento y desarrollo

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel decisivo en el eje de hormona de crecimiento-IGF I-hueso, teniendo efecto en la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento a través del receptor de hormonas tiroideas alfa 1, por lo que en el hipotiroidismo, además de una velocidad de crecimiento (VC)

disminuida, se observa retraso en la madurez ósea.³¹ Otra alteración que puede contribuir a la reducción de la VC es la anemia normocítica normocrómica que se presenta en estos niños.

Sistema muscular

En el hipotiroidismo las fibras musculares, incluyendo el miocardio, pueden sufrir edema y fibrosis por acumulación de mucopolisacáridos y agua, lo que clínicamente se expresa como debilidad muscular, mialgias y sensación de rigidez.²⁰

Piel y anexos

En el caso de la piel, el hipotiroidismo puede provocar mixedema por depósito de mucoproteínas como mucopolisacáridos, ácido hialurónico y ácido condroitín sulfato en la dermis. Este material también se acumula en la lengua, lo que causa macroglosia en mucosa de la faringe y laringe, condicionando llanto ronco.⁵ En las glándulas sudoríparas y sebáceas hay una disminución en su secreción que produce piel seca y áspera, además de un retraso en el crecimiento de piel y uñas.

Sistema hematopoyético y coagulación

La anemia clásica en el hipotiroidismo es normocítica normocrómica, la cual se origina por una disminución de la producción de eritropoyetina; sin embargo, si se asocia con anemia perniciosa, puede apreciarse un patrón megaloblástico. Las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de los factores de coagulación VII, VIII y de Von Willebrand, por lo que es recomendable realizar procedimientos quirúrgicos electivos una vez alcanzado el estado eutiroideo.

CONCLUSIÓN

El hipotiroidismo congénito en México tiene una incidencia de 1 en 1,950 recién nacidos. Debido a que HT actúan en casi todos los sistemas en el cuerpo y son esenciales para el neurodesarrollo, en caso de existir deficiencia se desarrollará retraso mental y psicomotor, además de otras alteraciones como anemia, bradicardia, debilidad muscular o intolerancia al frío.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins

- Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S VS. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6): 2290-2303.
2. Shoemakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol*. 2015; 227(3): R51-R71.
 3. Tajima T, Nakamura A, Morikawa S IK. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 19(3): 117-121.
 4. García M, Moreno JC. Hipotiroidismo congénito central: nuevos fenotipos, nuevos genes. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4(Suppl): S57-68.
 5. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 17.
 6. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8(3): 160-171.
 7. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev*. 2014; 35(3): 433-512.
 8. Seo MK, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 22(2): 102-107.
 9. Trampff C, De Shepper JD, Vanderfaeillie J, Vercruyse, Van Oyen H, Moreno-Reyes et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age. *Arch Dis Child*. 2016; 101(12): 1100-1106.
 10. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(4): 421-428.
 11. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2): 363-384.
 12. Rendón-Macías ME, Morales-García I, Huerta-Hernández E, Silva-Batalla A, Villasis-Keever MA. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(5): 478-485.
 13. Castanet M, Marinovic D, Polak M Léger J. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73(4): 231-237.
 14. Ramos HE, Carré A, Chevrier L, Szinnai G, Tron E, Cerqueira TL et al. Extreme phenotypic variability of thyroid dysgenesis in six new cases of congenital hypothyroidism due to PAX8 gene loss-of-function mutations. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4): 499-507.
 15. Pfarr N, Borck G, Turk A, Napiontek U, Keilmann A, Müller-Forell W, Kopp P PJ. Goitrous congenital hypothyroidism and hearing impairment associated with mutations in TPO and SLC26A4/PDS genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(7): 2678-2681.
 16. Löf C, Patyra K, Kuulasmaa T, Vangipurapu J, Undeutsch H, Jaeschke H et al. Detection of novel gene variants associated with congenital hypothyroidism in a finnish patient cohort. *Thyroid*. 2016; 26(9): 1215-1224.
 17. Szinnai G, Lacroix L, Carre A, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J et al. Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1): 70-76.
 18. Cardoso-Weide LC, Cardoso-Pehna RC, Costa MW, Ferreira AC, Carvalho DP SP. DuOx2 Promoter regulation by hormones, transcriptional factors and the coactivator TAZ. *Eur Thyroid J*. 2015; 4(1): 6-13.
 19. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 Suppl 3: U25-U37.
 20. Lain S, Trampff C, Grosse SD, Olivieri A, Van Vliet G. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(5): D1-D12.
 21. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocrin Rev*. 2010; 31(2): 139-170.
 22. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001; 81(3): 1097-1142.
 23. Pearce EN, Wilson PW, Yang Q, Vasan RS, Braverman LE. Thyroid function and lipid subparticule sizes in patients with short-term hypothyroidism and population-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3): 888-894.
 24. Sihna RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014; 25(10): 538-545.
 25. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014; 94(2): 355-382.
 26. Schwartz CE, Stevenson RE. The MCT8 thyroid hormone transporter and Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; 21(2): 307-321.
 27. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Refetoff S. Homozygous thyroid hormone receptor b-gene mutations in resistance to thyroid hormone: three new cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1328-1336.
 28. De Escobar GM, Obregón MJ del FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Heal Nutr*. 2007; 10(12A): 1554-1570.
 29. Coppola A, Lui ZW, Andrews ZB, Paradis E, Roy MC, Friedman JM et al. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metab*. 2007; 5(1): 21-33.
 30. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344: 501-509.
 31. Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev*. 2016; 37(2): 135-187.