

Míriam Muñoz
Francesc Figueras
Manel Puig

Servicio de Medicina Materno Fetal. Hospital Clínic, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. M. Muñoz.
C/Sabino de Arana, s/n. 08028 Barcelona, España.
Correo electrónico: munoz@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 3/2/2009.

Aceptado para su publicación: 5/10/2009.

La hipotiroxinemia gestacional se asocia al síndrome de déficit de atención e hiperactividad

Low maternal free thyroxine concentrations during pregnancy is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar si existe una relación entre la aparición del trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA) y la hipotiroxinemia durante la gestación.

Material y métodos: Se seleccionó a 59 pacientes con determinaciones de FT₄ en el tercer trimestre de la gestación, entre los 15 meses y los 2 años después del parto. De estas mujeres, 34 tenían valores < 0,79 ng/dl (que es el percentil 10 de la distribución de T₄ en gestantes normoyodadas de nuestra área).

Se interrogó a la madre sobre la presencia de los 18 síntomas que constituyen la prueba de HTDA. Las respuestas obtenidas se transformaron en una puntuación dependiendo de la frecuencia de aparición de los citados síntomas.

Resultados: Tener una T₄ anormal implica de media 6,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,75-11,58) puntos más de la escala y esta diferencia resultó significativa ($p = 0,009$).

Conclusión: Parece existir una relación positiva entre la hipotiroxinemia gestacional y una frecuencia aumentada en la aparición de síntomas de HTDA, aunque el diagnóstico del trastorno debería realizarlo un profesional cualificado.

PALABRAS CLAVE

Hipotiroxinemia. Gestación. Hiperactividad y déficit de atención.

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between ADHD test scores in children and mothers who had low levels of thyroxine while pregnant.

Material and methods: A total of 59 women and their children were included in the study. In 28 of them a free thyroxine (FT₄) lower than the percentile 10 of normal pregnancy values was detected in the third trimester of gestation. The control group ($n = 30$) was selected randomly from 442 pregnant women from an original cohort having normal FT₄ values using the SPSS program. The ADHD test was administered to the mothers by a trained interviewer and a score was obtained covering two different dimensions, one on attention and the other related to hyperactivity-impulsivity.

Results: Children of mothers with gestational hypothyroxinaemia had an average of 7.3 more points in the ADHD global score (95% CI, 2.6-12.05, $P=0.003$). For the attention scale this

682 difference was 2.2 (95% CI, 0.33-4.05, $P=.022$), and for hyperactivity-impulsivity it was 5.1 points (95% CI, 1.4-8.9, $P=.008$). Logistic regression analysis showed that the offspring of mothers with gestational hypothyroxinaemia had an adjusted odds ratio of 3.9 (95% CI, 1.1-14.2, $P=.036$) of having an abnormal ADHD test score.

Conclusion: Low maternal FT₄ in third trimester of gestation is associated with abnormal ADHD scores and a significant risk of ADHD in the offspring. Appropriate correction of gestational hypothyroxinaemia by means of sufficient iodine supply in the preconception period or thyroxine supplementation very early in pregnancy may prevent future development of ADHD in the progeny.

KEY WORDS

Hypothyroxinaemia. Gestation. Attention-deficit-hyperactivity disorder

INTRODUCCIÓN

El síndrome de trastorno de hiperactividad y déficit de atención (THDA) es un trastorno infantil caracterizado por dificultad en mantener la atención, pobre control de impulsos e hiperactividad o incapacidad para regular el grado de actividad que la situación requiere. Se cree que este trastorno se origina de forma temprana en la infancia y se considera orgánico en su patología¹. Existe una disfunción de los lóbulos frontal y prefrontal, y de las áreas estriadas cortical y subcortical, involucradas en el control de la impulsividad y de la actividad motora junto con una inhibición de las respuestas irrelevantes y de las funciones ejecutivas². El THDA es un trastorno que predispone a fracaso escolar, baja autoestima y conductas delictivas en la pubertad.

Se ha publicado una elevada prevalencia (70%) de THDA en niños con síndrome de resistencia generalizada a la hormona tiroidea (GRTH)³, una enfermedad causada por la mutación en el gen para el receptor tiroideo β y caracterizado por una respuesta reducida a la acción de la hormona tiroidea en los

tejidos pituitarios y periféricos. En un estudio reciente realizado en un área con yododeficiencia moderada, Vermiglio et al⁴ encontraron una incidencia del 70% de THDA, que fue del 87,5% en madres que además eran hipotiroxinémicas. Podría pues existir una asociación entre este desorden neurofisiológico con el síndrome GRTH y la hipotiroxinemia gestacional secundaria a déficit de yodo.

El objetivo de este estudio es explorar la asociación entre hipotiroxinemia en el tercer trimestre de la gestación y la presencia posterior de síndrome de THDA en el niño.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Durante el período 2003-2004 se determinaron, durante el tercer trimestre de la gestación, los valores de T₄ libres en todas las gestaciones únicas atendidas en una consulta de obstetricia de bajo riesgo del Hospital Clínico de Barcelona, hospital de referencia que cubre un área de yododeficiencia leve. Se excluyó a las gestantes con historia previa de enfermedad tiroidea, así como las que recibían tratamiento antitiroideo y/o hormona tiroidea; resultó una población total de 372 gestaciones. De estas, 30 mujeres presentaron valores de T₄ libres inferiores al percentil 10 en nuestra población (0,79 ng/dl) y se las incluyó en la cohorte como grupo expuesto. Del total de 442 mujeres con valores normales de T₄, se seleccionó al azar, mediante procedimiento computerizado (SPSS 11.0), otras 30 gestantes que formaron el grupo no expuesto. Cada mujer dio su consentimiento para el estudio y se obtuvo permiso del comité de ética local.

Medidas

Los valores de FT₄ se analizaron mediante inmunoensayo tipo «sándwich», que usa quimioluminiscencia directa (Advia Centaur, Bayer).

Para la evaluación del trastorno, un entrevistador entrenado interrogó a la madre de manera enmascarada a los resultados de la T₄ sobre la presencia de los 18 síntomas que constituyen la prueba de THDA procedente de la 4.^a edición revi-

Tabla 1. Características de la población incluida

	<i>T4</i> < 0,79 ng/dl <i>n</i> = 29	<i>T4</i> ≥ 0,79 ng/dl <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Edad materna, media ± DE (años)	30,2 ± 5,6	31,9 ± 4,1	0,19*
Edad gestacional al parto, media ± DE (semanas)	39,4 ± 1,3	39,5 ± 1,3	0,77*
Edad niño, media ± DE (meses)	23,3 ± 6,6	25,1 ± 7	0,31*
Consumo de pescado < 2 veces/semana, <i>n</i> (%)	19 (31)	7 (23,3)	0,11**
Nivel estudios primarios, <i>n</i> (%)	3 (10)	4 (13,8)	0,71**
Peso neonatal, media ± DE (g)	3.210 ± 543	3.461 ± 641	0,07

DE: desviación estándar.

*Prueba de la *t* de Student para datos independientes.**Prueba de la χ^2 ; prueba exacta de Fisher.

sada del *Manual para el diagnóstico y estadificación de los trastornos mentales*⁵. Las respuestas obtenidas se transformaron en una puntuación dependiendo de la frecuencia de aparición de los citados síntomas. La prueba se descompone en una subescala de atención y otra de hiperactividad-impulsividad. El diagnóstico del DSM-IV requiere 6 síntomas de inatención o bien 6 de hiperactividad-impulsividad, aunque el objetivo del estudio no era establecer un diagnóstico, ya que este requiere de una evaluación psicológica especializada además de información obtenida de múltiples fuentes, como padres, pediatras y profesores, durante un período de al menos 6 meses.

Análisis

Se realizó un análisis de regresión para ajustar el efecto de la hipotiroxinemia por posibles factores de confusión que fueron definidos a priori: edad de la madre (variable continua: años cumplidos en el momento del parto), nivel de estudios (variable binaria: primarios, secundarios o superiores), edad gestacional al parto (variable continua: semanas de gestación), consumo de pescado (variable categórica: > 3 veces por semana, 2-3 veces semanas y < 2 veces semana) y edad del niño en el momento de la realización de la prueba (variable continua: meses desde el nacimiento). Se realizó una regresión logística para la asociación entre hipotiroxinemia y puntuación de la prueba de ADHD anormal (< 1 DE; 8,4) y una regresión lineal para la variable puntuación

continua. Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS 11.0.

RESULTADOS

Un total de 59 mujeres pudieron ser contactadas: 29 en el grupo expuesto (valores de *T4* libres inferiores al percentil 10) y 30 mujeres en el grupo no expuesto. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de expuestos y no expuestos en cuanto a la edad materna, el índice de masa corporal, las semanas al parto, la edad del niño, el consumo semanal de pescado ni el nivel de estudios. La tabla 1 resume la distribución de estas variables en la cohorte de estudio.

Los niños cuyas madres tenían valores de *T4* libre bajos significativamente presentaron una mayor puntuación en la escala THDA total, así como para las subescalas de inatención e hiperactividad-impulsividad. La tabla 2 muestra la media ± desviación estándar de la puntuación total de THDA, así como de la escala de inatención y para la escala de hiperactividad-impulsividad para niños cuyas madres tenían valores bajos y normales de *T4* libre.

El análisis mediante regresión logística demostró qué niños, cuyas madres tenían valores bajos de *T4* libre, tenían una *odds ratio* ajustada por las variables de confusión de 3,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-14,2; *p* = 0,036) de tener una puntuación de THDA total anormal. El análisis mediante regresión lineal, ajustando por las variables de confusión, demostró que para la escala THDA total los niños

Tabla 2. Puntuación de la prueba DAHA por grupo de estudio

	<i>T4 < 0,79 ng/dl</i>	<i>T4 ≥ 0,79 ng/dl</i>	<i>p*</i>
Puntuación DAHA total, media ± DE	18,1 ± 10,6	1,2 ± 6,1	0,001
Puntuación inatención, media ± DE	1 ± 4,44	1,7 ± 2,02	0,012
Puntuación hiperactividad-impulsividad, media ± DE	14,1 ± 8,5	8,5 ± 5,1	0,003

DAHA: déficit de atención e hiperactividad; DE: desviación estándar.

*Prueba de la t de Student para datos independientes.

cuyas madres tenían valores bajos de T4 presentaron una media de 7,3 (IC del 95%, 2,6-12,05) puntos más en la escala ($p = 0,003$). Para la subescala de inatención, los niños cuyas madres tenían valores bajos de T4 presentaron de media 2,2 puntos más de esta escala (IC del 95%, 0,33-4,05); esta diferencia fue significativa ($p = 0,022$). El mismo análisis para la subescala de hiperactividad-impulsividad demostró una media de 5,1 puntos más de esta escala para los niños cuyas madres tenían valores bajos de T4; esta diferencia fue significativa ($p = 0,008$) (IC del 95%, 1,4-8,9).

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de hipotiroxinemia durante la gestación es la yododeficiencia moderada y la tiroiditis autoinmunitaria crónica. La frecuencia de hipotiroxinemia aislada en la gestación es 75 veces superior que la de mujeres con valores elevados de TSH⁶. Estas mujeres no manifiestan clínica de hipotiroidismo, ya que su hipotiroxinemia sólo refleja la incapacidad de la glándula para adaptarse al incremento de la demanda de T4 durante la gestación y, además, en la mayoría de los casos su valor de T3 se mantiene dentro del rango normal⁷. No obstante, la disminución en la disponibilidad de T4 en etapas tempranas de la gestación conduce a un patrón anormal de corticogénesis y a anomalías funcionales persistentes, junto con cambios en la expresión de diferentes genes cerebrales⁸⁻¹⁰. En un metaanálisis de 19 estudios de función cognitiva y motora, Blichrodt y Born¹¹ concluyeron que la yododeficiencia conduce a nivel de la población global a una pérdida de 13,5 puntos de coeficiente intelectual. Además, se han encontrado células heterotópicas en el neocórtex de fetos resultado de una interrupción del embarazo en

una región yododeficiente de China¹². Estas células heterotópicas también se han observado en otros trastornos neurológicos como la epilepsia^{13,14}.

La elevada prevalencia del síndrome de THDA (2-5% de niños en edad escolar) ha llevado a que algunos autores argumenten que es un fenómeno cultural resultante del modo de vida occidental. Esto se ha rebatido en un reciente artículo en el que se comparaba a niños de Noruega y Sudáfrica¹³, que observó que los niños afectados de síndrome de THDA eran más parecidos entre ellos que a sus respectivos grupos control. El hecho de encontrar patrones similares en poblaciones reclutadas con métodos diferentes y en diferentes culturas podría ser consecuencia de un mecanismo biológico y este mecanismo pudiera ser específico. De hecho, en niños con síndrome de THDA, las técnicas de imagen y la investigación neuropsicológica sugieren una implicación de la circunvolución fronto-estriada del hemisferio derecho^{14,15} e indican una disfunción específica en la percepción y el tratamiento de los estímulos visuoespaciales.

La magnitud de la diferencia podría haber sido mayor si las determinaciones de T4 se hubieran realizado de forma temprana durante la gestación. En 1999, Pop et al encontraron diferencias significativas en cuanto a desarrollo psicomotor anómalo en hijos de madres hipotiroxinémicas a las 12 semanas; en cambio, a las 32 semanas no se encontraron estas diferencias¹⁶ debido posiblemente a que a partir de las 16-20 semanas el feto ya puede fabricar hormona tiroidea de forma significativa. Nosotros hemos extrapolado la hipotiroxinemia encontrada en el tercer trimestre al primer trimestre, aunque carecemos de evidencias sólidas al respecto.

Los resultados del estudio, aunque preliminares, son prometedores, ya que a pesar del escaso número de casos se obtiene una diferencia significa-

tiva. No obstante, el intervalo de confianza es amplio y se requeriría un estudio prospectivo con mayor número de casos para poder establecer de manera más concluyente la asociación entre la hipotiroxinemia y el síndrome de THDA. La prevalencia de anomalías tiroideas durante la gestación es del 5-15%¹⁷. Un cribado rutinario para los trastornos tiroideos durante la gestación podría mejorar el desarrollo neurológico de los hijos de las

gestantes afectadas y disminuiría la morbilidad de las gestantes que podrían identificarse y tratarse de forma más temprana.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr.* 1997;18:271-9.
2. Hind GW, Riccio CA, Cohen MJ, Gonzalez JJ. Neurological basis of attention deficit hyperactivity disorder. *Except Child.* 1991;60:118-24.
3. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med.* 1993;328:997-1001.
4. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin End Metab.* 2004;89:6054-60.
5. American Psychiatric Association DSH-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 th ed. Text revision, Washington DC: American Psychiatric Press; 2000. p. 78-85.
6. Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in foetal neurodevelopment. *J Ped End Metab.* 2001;14:1453-62.
7. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3975-87.
8. Lavado R, Ausó E, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Hypothyroxinemia, induced by a low iodine diet, alters cortical cell migration in rats: an experimental model for human neurological cretinism [abstract 121]. *Eur J Neurosci.* 2000;12 Suppl 11:43.
9. Dowling ALS, Iannaccone EA, Séller RT. Maternal hypothyroidism selectively affects the expression of neuroendocrine-specific protein A messenger ribonucleic acid in the proliferate zone of the foetal rat brain cortex. *Endocrinol.* 2001;142:390-9.
10. Lavado R, Ausó E, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Hypothyroxinemia in early pregnancy alters migration of cortical and hippocampal cells and results in neurological alterations of rat progeny [abstract 16]. *J Endocrinol Invest.* 2001;24 Suppl 6:8.
11. Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. En: Stanbury JB, editor. *The damaged brain of iodine deficiency.* New York: Cognizant Communication; 1994. p. 195-200.
12. Liu JL. Morphologic study on cerebral cortex development in therapeutically aborted fetuses in an endemic goitre region in Guizhou. *Chin Med J (Engl.).* 1984;97:67-72.
13. Battaglia G, Arcelli P, Granata T, Selvaggio M, Andermann F, Dubeau F, Olivier A, et al. Neuronal migration disorders and epilepsy: a morphological analysis of three surgically treated patients. *Epilepsy Res.* 1996;26:49-58.
14. Marin-Padilla M. Perinatal brain damage, cortical reorganization (acquired cortical dysplasia) and epilepsy. *Adr Neuro.* 2000;84:153-72.
15. Aase H, Meyer A, Sagvolden R. Moment-to-moment dynamics of ADHD behaviour in south African children. *Behavioral and brain functions.* 2006;2:11.
16. Giedd JN, Blumenthal J, Mohillo E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann NY Acad Sci.* 2001;193:33-49.
17. Stefanatos GA, Wassertein J. Attention deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. Selective literature review and detailed neuropsychological case studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;193:33-49.