

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

IMPORTANCE OF ENSURING SUFFICIENT MATERNAL T4 LEVELS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

The maternal endocrine system is essential for optimal fetal development, and normal endocrine mechanisms are temporarily supplanted during pregnancy. Transplacental transfer of thyroid hormone plays a crucial role in fetal neurodevelopment throughout ontogeny, especially before mid-gestation when fetal thyroid synthesis becomes significant. Thus, normal maternal thyroid hormone function is essential, ensuring adequate thyroid hormone and iodine levels throughout pregnancy. Epidemiological and experimental studies have robustly shown that maternal hypothyroxinemia in the first trimester of pregnancy increases the risk for adverse neurodevelopmental and neuropsychological outcomes in offspring.

Key words: Early pregnancy. Iodine deficiency. Hypothyroxinemia. Fetal neurodevelopment. Iodine supplementation.

Importancia de mantener una suficiente concentración sérica de T4 materna en el primer trimestre del embarazo

F. MORALES GARCÍA Y M.A. MARTÍNEZ BROCCA

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

El feto impone al sistema endocrino materno unas condiciones de gran valor para su propio desarrollo óptimo, y quedan temporalmente sobreesidos mecanismos endocrinos habituales. La transferencia materno-fetal de T4 representa una contribución importante a la economía tiroidea fetal, necesaria para un buen desarrollo del sistema nervioso central del feto, desde comienzos del embarazo hasta el nacimiento, en especial en la primera mitad, antes de que aparezca una significativa función tiroidea fetal propia. A estos efectos, es imprescindible contar con la integridad de la capacidad funcional tiroidea y sus mecanismos de regulación y disponer de adecuados almacenes de yodo. Estudios epidemiológicos y experimentales han puesto claramente en evidencia que la hipotiroxinemia materna en el primer trimestre de embarazo implica un incremento del riesgo para un pobre desarrollo neuropsicológico de los hijos.

Palabras clave: Principio del embarazo. Deficiencia de yodo. Hipotiroxinemia materna. Neurodesarrollo fetal. Suplementación de yodo.

INTRODUCCIÓN

Para comprender los procesos patológicos que pueden afectar a la economía tiroidea materna y fetal y su relevancia clínica, extraída de estudios experimentales y en humanos, primero es preciso tener conocimiento de los cambios fisiológicos normales que a este respecto tienen lugar en el embarazo.

FISIOLOGÍA TIROIDEA FETAL

Embriogénesis del sistema tiroideo fetal

La maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides comienza en el feto humano durante el primer trimestre y continúa hasta 1-2 meses de vida posnatal en que se completa. Esta maduración incluye los siguientes procesos: la embriogénesis de las estructuras relevantes, la maduración de la regulación hipotalamopituitaria de la secreción tiroidea y la correspondiente de los sistemas metabólicos periféricos de la hormona tiroidea, y culmina en las acciones dependientes de esta hormona en una gran variedad de tejidos¹.

En humanos, el tiroides alcanza su posición final a los 40-50 días y adquiere la forma bilobulada a las 7 semanas de gestación, y los folículos tiroideos se ven histológicamente con contenido coloide en la semana 10². Respecto a la función tiroidea, la síntesis de tiroglobulina se puede detec-

Correspondencia: Dr. F. Morales García.
Editor José Manuel Lara, 5, 2.º A. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: currollhsea@mixmail.com

tar a las 4 semanas; el atrapamiento de yodo, a las 8-10 semanas y la síntesis y secreción de T4 y, en menor extensión, de T3, a las 12 semanas, si bien la producción hormonal es limitada hasta la 18-20 semanas, momento en que la captación de yodo por la célula folicular y las concentraciones séricas de T4 (total y libre) comienzan a incrementarse de forma constante hasta las semanas finales del embarazo³.

Las neuronas hipotalámicas contienen tiro liberina (TRH) a las 6-8 semanas, el sistema vascular hipofisoportal comienza a desarrollarse a las 8-10 semanas y la secreción de tiotropina (TSH) se puede detectar a las 12 semanas, pero la maduración del eje hipotálamo-pituitaria-tiroidea ocurre durante la segunda mitad de la gestación y las relaciones normales de *feed-back* no están maduras hasta 1-2 meses de vida posnatal³. La TRH cruza fácilmente la placenta, pero se cree que la escasez de TRH circulante materna excluye una transferencia maternofetal significativa; a pesar de ello, la concentración sanguínea de TRH fetal es relativamente alta, particularmente durante el segundo y el tercer trimestre, en gran parte debido a la producción de este péptido en tejidos extrahipotalámicos (placenta, páncreas fetal) que se cree modulada por las hormonas tiroideas, lo que indicaría un papel de la TRH extrahipotalámica en el control de la secreción pituitaria fetal de TSH antes de la maduración, casi a término, de la producción de TRH hipotalámica. La TSH materna no cruza la placenta¹.

Transferencia maternofetal de T4

Trabajos iniciales indicaron que la hormona tiroidea no se transfiere desde la madre al feto basándose en la observación de que la placenta humana y las membranas fetales contienen grandes cantidades de desyodasas del anillo interno yodotirosínico (D3) que degradarían las hormonas tiroideas maternas, con lo que se impediría su transferencia. Sin embargo, estudios posteriores describieron que recién nacidos con agenesia tiroidea tenían concentraciones de T4 en sangre de cordón de 35-70 nmol/l, comparado con 80-170 nmol/l en neonatos normales (un 30-60%), y disminuía rápidamente a partir de ese momento, con una vida media biológica de poco más de 3 días. Estos hallazgos demostraron de forma definitiva que, a pesar de la eficacia de la barrera uteroplacentaria, la T4 materna sí contribuye de forma importante a la economía tiroidea fetal hasta el nacimiento y explicarían los buenos resultados que se obtienen con la detección y la terapia precoz de estos neonatos, ya que su cerebro, gracias a la tiroxina materna, no ha estado hipotiroideo durante la vida fetal y no ha sufrido daño hasta que, con el nacimiento, se interrumpe la protección de la madre⁴.

Hay evidencia, además, de que el hipotiroidismo materno, en áreas no deficientes en yodo, puede comprometer la maduración cerebral fetal y la función cerebral adulta en ratas y en humanos, y de que la deficiencia maternofetal de Pit-I (factor de transcripción que interviene en el control de las fases precoces del desarrollo pituitario) tiene relación con un hipotiroidismo combinado maternofetal y retraso mental, a pesar de un tratamiento tiroideo precoz del neonato, de lo que puede deducirse que algo de la T4 materna cruza la placenta y protege al feto en la mayor parte de los casos^{1,5}.

La placenta humana es, pues, una barrera relativa para la transferencia maternofetal de las hormonas tiroideas¹. Generalmente se considera que las funciones tiroideas maternas y fetales se regulan autónomamente. Sin embargo, no son independientes una de otra. Por un lado, como hemos citado, hay evidencia de al menos algún paso transplacentario de hormonas tiroideas de origen materno que puede ser de importancia en los estadios precoces del desarrollo fetal. Por

otro, la actividad tiroidea fetal depende enteramente de la disponibilidad de yodo libremente transferido desde la circulación materna. Debido a que el yodo es el sustrato esencial para la síntesis de hormona tiroidea, un suministro adecuado desde la ingesta materna es esencial para una producción de hormona tiroidea fetal normal, y es necesario en mayor grado durante la segunda mitad de la gestación, conforme se incrementa la producción de hormona tiroidea por el feto⁶.

Transferencia antes del comienzo de una función tiroidea fetal significativa (desde la concepción hasta la mitad de la gestación)

Se ha podido demostrar que ya hay T4, T3 y rT3 en los líquidos celómico y amniótico obtenidos a las 5,8 semanas de edad posmenstrual (3,8 semanas posconcepción), la fecha más temprana en la que fue posible obtener las muestras. Predomina en ellos la T4 sobre la T3, con concentraciones más altas de rT3 y confirma que hay actividades de D3 en las estructuras fetoplacentarias. Las concentraciones de T4 en el líquido celómico y en el plasma fetal dependen directamente de la tiroxemia materna. Las concentraciones de T4T en los líquidos embrionarios y fetales son más de 100 veces menores que las que hay en la circulación materna y las de T3T, unas 10 veces menores que las de T4. Inicialmente se dudó de que unas concentraciones tan bajas pudiesen tener un papel biológico en los tejidos fetales; pero cuando se midió las concentraciones de T4I, que es la forma asequible a los tejidos fetales, se encontró que éstas estaban en el mismo rango que las que se encuentran en adultos, incluidas las madres. Las concentraciones de T3I, sin embargo, son muy bajas. Asimismo, se han encontrado receptores de hormona tiroidea en la placenta. Estos hallazgos pusieron de manifiesto que, a pesar de la eficacia de la barrera placentaria, los tejidos fetales, incluido el cerebro, estarían expuestos a concentraciones de T4I que podrían ser biológicamente relevantes. Indicarían, además, que una barrera muy eficaz sería absolutamente necesaria para evitar que las concentraciones de T4I y T3I que lleguen a los tejidos fetales fueran excesivas y tóxicas. La altísima proporción de T4T que se encuentra como T4I en los fluidos fetales se debe a la existencia de concentraciones muy bajas de proteínas con gran afinidad para unir la T4. Las proteínas transportadoras de los tejidos fetales son diferentes de las que circulan en la sangre de adultos y están en concentraciones mucho menores. Su concentración va cambiando durante el desarrollo de forma programada ontogénicamente y es independiente del estado tiroideo materno. Como consecuencia, la concentración de T4I fetal depende de la T4I o T4T que haya en la circulación materna, ya que la actividad de la D3 en la barrera placentaria también es independiente de la tiroxemia materna. La conclusión final a la que llevan estos estudios es que durante la primera mitad del embarazo la T4I disponible para los tejidos embrionarios y fetales, cerebro incluido, depende de la T4I materna⁶⁻⁹.

Transferencia después del comienzo de la función tiroidea fetal (desde la mitad de la gestación hasta el nacimiento)

Se dispone de menos datos que de la primera mitad del embarazo, y sólo son fiables los obtenidos de fetos in útero por cordocentesis y cardiocentesis y, por lo tanto, sin interrupción de las conexiones vasculares entre la madre y el feto; entre otras causas, por ello no coinciden del todo con lo obtenido de neonatos prematuros fallecidos a diferentes edades gestacionales y por distintas etiologías. Pues bien, esos datos confirman que las concentraciones de T3T y T3I

fetales son muy bajas durante todo el embarazo y no llegan a valores comparables a los de la madre hasta varios días después del nacimiento. Las de T4T y T4I, en cambio, aumentan rápidamente y alcanzan, e incluso exceden, las concentraciones encontradas en la circulación materna durante la segunda mitad de la gestación, y llegan a valores adultos a las 36 semanas. Contrariamente a lo que se había propuesto con anterioridad a partir de datos obtenidos de neonatos prematuros, durante el tercer trimestre no funciona aún el servomecanismo negativo entre la T4 y la TSH. Entre ambas hormonas hay una correlación directa hasta el momento del nacimiento, en vez de la inversa esperable de estar funcionando dicho mecanismo de regulación⁹.

Cuando se produce una interrupción prematura de las conexiones vasculares entre la madre y el feto, como ocurre en neonatos pretérmino, las concentraciones de T4T, T4I y TSH son muy inferiores a las de los fetos de igual edad gestacional que están en útero. Esta observación confirma que la transferencia de T4 materna sigue contribuyendo en proporción muy importante a las cantidades de T4T y T4I disponibles para el feto mientras éste permanece en el útero. También indican que, a pesar de haber comenzado ya a mediados de la gestación, la función tiroidea fetal es insuficiente para hacer frente a los requerimientos fetales, y con la sección del cordón umbilical comienza un período de hipotiroxinemia neonatal tanto más marcada cuanto más prematuro sea el nacimiento. Se ha identificado este período de hipotiroxinemia neonatal como un factor que contribuye a los problemas de desarrollo neurológico y mental que con frecuencia sufren los prematuros, sobre todo si nacieron antes de la 28.^a semana de gestación^{8,9}.

Regulación local cerebral y acción de hormona tiroidea

El balance entre los efectos opuestos de la desyodasa tipo 2 (D2) (activación) y la D3 (inactivación) está determinado ontogénicamente y de forma específica en las diferentes estructuras cerebrales, según sean sus necesidades en las diferentes fases del desarrollo (especificidad espacial y temporal). La actividad de D1, por el contrario, es indetectable. Se adapta así a cada tipo celular y a cada momento la cantidad de T3 que puede llegar a unirse al receptor nuclear y da lugar a un efecto biológico determinado, y ello a pesar de que las concentraciones de T4I y T3I en el suero fetal que llega a todas las áreas sean las mismas, con lo que se evita la exposición a concentraciones excesivas de T3 antes de que éstas sean necesarias para la diferenciación celular^{9,10}.

Durante el desarrollo fetal y posnatal, toda la T3 que llega a unirse a los receptores nucleares presentes en diferentes tipos celulares del sistema nervioso central (SNC) se ha generado a partir de la T4 por acción de la D2. La T3 circulante, pues, no contribuye a la T3 intracelular que llega al receptor nuclear y no ejerce un efecto biológico. Se ha demostrado también que la T3 intracelular se incrementa en el córtex de fetos humanos normales entre las semanas 13 y 20 posmenstruales a valores más altos que en adultos, inesperadamente dada la baja T3 circulante, lo que respalda la hipótesis de que la T3 es requerida por el córtex cerebral humano antes de la mitad de la gestación, cuando las madres son la única fuente de T4. Durante la vida fetal, pues, la cantidad de T4 circulante asequible al cerebro y la actividad de la D2 son los factores limitantes para la acción biológica hormonal tiroidea, sean cuales fueren las cantidades circulantes de T3 (o de TSH)^{9,10}.

Pero el hallazgo de concentraciones de T4I en el cerebro fetal parecidas a las encontradas en adultos no quiere decir per se que ésta llegue a ejercer efectos biológicos. Sin em-

bargo, un hito muy importante a favor de que esto ocurra ya durante la primera mitad del embarazo fue el hallazgo de receptores nucleares para la T3 en la corteza cerebral de fetos humanos de 8 semanas, la edad más temprana estudiada, que se incrementan en más de 6 veces a las 12 semanas y en 10 veces a las 16 semanas, en gran medida antes del comienzo de la función tiroidea fetal; además se ha demostrado que estos receptores estaban parcialmente ocupados por T3, de lo que pueden derivarse efectos biológicos en genes sensibles a la hormona tiroidea. Por otra parte, la evaluación de la exposición de los tejidos fetales a las hormonas tiroideas maternas hasta la mitad de la gestación indican que ya en el primer trimestre los tejidos fetales humanos están expuestos a concentraciones de T4 de al menos un tercio de las existentes en sus madres eutiroideas, lo que subraya el papel esencial de la tiroxinemia materna en la oportuna secuencia del desarrollo cerebral en el feto humano^{8,9,11}.

FISIOLOGÍA TIROIDEA MATERNA

Adecuación de la fisiología materna a las nuevas exigencias

El primer y más señalado cambio que ocurre en la madre durante la gestación es una elevación marcada y rápida, casi al doble, en la concentración sérica de globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG), por aumento de la producción y sobre todo por disminución de su catabolismo debido a la sialización inducida por el gran aumento de estrógenos que ocurre tras la concepción, lo que conduce a una elevación de la T4 y T3 totales séricas. Este incremento de la TBG ocurre hasta la semana 20, y las concentraciones siguen elevadas durante el resto del embarazo^{6,9,12-14}.

El incremento de la β -hCG en el primer trimestre, pronto después de la concepción, alcanza su cenit a las 10-12 semanas, y a través de su interacción con el receptor de TSH produce un aumento de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas y un ligero incremento en la T4I, dentro del rango normal, a la vez que, apropiadamente, desciende la TSH. Las fracciones libres de la T3 y T4 se mantienen, generalmente, dentro de sus rangos normales, aunque pueden estar ligeramente elevadas en el primer trimestre y ligeramente reducidas en el tercero. La media de la concentración sérica de la T4I es también significativamente más alta en el primer trimestre, comparado con el segundo y el tercero^{6,9,12-14}. Va tomando cada vez más relevancia la hipótesis de que el «pico» de la T4I durante la primera mitad del embarazo, causado por las altas concentraciones de β -hCG, representa un ejemplo adicional de cómo el feto impone al sistema endocrino materno unas condiciones de gran valor para su propio desarrollo óptimo y anula temporalmente los mecanismos endocrinos habituales⁹.

Un ligero incremento en la concentración de hormona tiroidea libre resulta entonces en una reducción de la TSH. El embarazo se asocia con variaciones en la concentración de TSH sérica, que permanece generalmente dentro del rango normal. La concentración media de la TSH sérica es significativamente menor en el primer trimestre que en el segundo y el tercero. Hay una estrecha correlación entre el nadir de la reducción en la concentración media de la TSH sérica y la máxima elevación de la β -hCG en el primer trimestre. En un 10-20% de las mujeres normales las concentraciones de TSH llegan a ser transitoriamente bajas^{6,9,12-14}. Las implicaciones clínicas del incremento de la T4I y la disminución de la TSH en el primer trimestre de un embarazo normal no están establecidas, aunque hay varias posibilidades. Los cambios aparecidos en los parámetros de función tiroidea pueden simplemente ser una manifestación de la elevación

de la concentración de β -hCG y no atienden a una función fisiológica. Alternativamente, la elevación de la T4I en el primer trimestre puede ser importante para el desarrollo fetal normal antes de que se haga presente una función significativa de la propia glándula tiroidea fetal. Como vimos antes, estudios recientes de nacidos atreósicos han mostrado que pequeñas cantidades de T4 pueden cruzar la placenta si hay un alto gradiente de la madre al feto; teniendo en cuenta, además, que la placenta del primer trimestre es más pequeña y probablemente tiene menos capacidad de inactivación (< D3) tanto de la T4 como de la T3¹³. La tiroglobulina sérica está elevada desde el primer trimestre y generalmente en proporción con la masa tiroidea. La magnitud del incremento del volumen tiroideo durante el embarazo muy probablemente esté relacionada con la ingesta de yodo. Estos cambios en la función tiroidea ocurren en el contexto de un incremento significativo en el aclaramiento renal de yodo, particularmente en el primer trimestre, a lo que se añade la transferencia materna de yoduro al feto, sobre todo en la segunda mitad de la gestación. El impacto de estos hechos es especialmente significativo en áreas de ingesta de yodo *borderline* o bajas¹³.

Aumento de los requerimientos de hormona tiroidea en el embarazo normal

El incremento de los requerimientos de hormona tiroidea están relacionados con tres factores independientes: la TBG (necesario incremento en la producción de hormona tiroidea para mantenerla en cantidad normal o alta y la T4I en lo normal); β -hCG (puede proporcionar una estimulación rápida de la T4 requerida por el feto en desarrollo, por encima del *setpoint* usual del eje hipotálamo-hipófisis para las necesidades maternas, y aumento de la actividad de la D3 placentaria), lo que constituye en conjunto eventos estimulatorios que representan la adaptación fisiológica de la economía tiroidea al embarazo. Estos eventos constituyen una sobrecarga para la glándula tiroidea materna que implica una rápida y pronta compensación mediante un incremento de la producción hormonal desde el primer trimestre de la gestación, momento en que ocurre la mayor parte del estímulo; a la vez que la disponibilidad de yodo por el tiroides materno puede estar reducida (pérdida obligada por el incremento del aclaramiento renal del yoduro, agravada durante la segunda mitad de la gestación por la transferencia de yoduro a la unidad fetoplacentaria). Por consiguiente, un ajuste adecuado por la glándula tiroidea necesita: *a*) la integridad de la capacidad funcional tiroidea y de sus mecanismos de regulación, lo que no puede darse, por ejemplo, en una mujer ya hipotiroidea antes del embarazo, y *b*) ser capaz de responder con adecuados almacenes de yodo, que pueden ser deficientes y, por tanto, constituir un obstáculo para un ajuste adecuado en mujeres de áreas con una ingesta de yodo marginal, como ocurría en un gran grupo de mujeres embarazadas en Bruselas, en el que los autores encontraron que, después de las primeras 10 semanas de gestación, la T4 y la T3 libres caían progresivamente hasta que llegaban a mínimos en el rango menor de la normalidad a mitad de la gestación. Después, alcanzaban una meseta que se mantenía hasta el parto, muy indicativo de que el ajuste de la maquinaria tiroidea en estas áreas no ocurría adecuadamente en cerca de un tercio de todos los embarazos y conducía a un estado de «hipotiroxinemia relativa». Los cambios en la economía tiroidea constituyen, pues, un episodio transitorio, desde un estado constante (preconcepción) a un nuevo estado constante (después de la primera mitad de la gestación). Una vez alcanzado éste, el incremento de las necesidades hormonales se mantiene, lo que se explica par-

cialmente por factores tales como la aceleración del metabolismo periférico o el paso transplacentario de hormona tiroidea materna^{6,9,13,15-18}.

Fisiología tiroidea materna durante la segunda mitad del embarazo

Como durante esta fase de la gestación la madre sigue aportando una fracción importante de la T4I disponible para el feto, las cantidades que produce la glándula materna seguirán aumentadas con respecto a las de las mujeres no embarazadas. Esto ocurre aunque la T4I circulante haya disminuido con respecto al primer trimestre y la T4T haya alcanzado un valor constante. Para mantener unas concentraciones constantes de T4I y T4T, la producción de esta yodotironina por la glándula materna tiene que seguir aumentando, dados el aumento del volumen sanguíneo total de madre y feto y las altas actividades de D3 en la «barrera» uteroplacentaria y en tejidos fetales. Hay investigaciones que indican que hacia el final de la gestación va disminuyendo la intensidad de los procesos metabólicos de inactivación de las hormonas tiroideas maternas, lo que ayudaría al mantenimiento de las concentraciones séricas de T4T y T4I que se encuentran en la segunda mitad del embarazo. Puede haber, no obstante, circunstancias que interfieran con una producción aumentada y sostenida de T4 por el tiroides materno (proceso autoinmunitario aún latente, carencia de yodo [DI], bociógenos en la alimentación, etc.) y en tal caso se puede observar un aumento de la TSH sérica al final del embarazo y un aumento permanente del volumen de la glándula. Tras el parto, las necesidades de hormona tiroidea vuelven a disminuir, como en la mujer no embarazada, dado que durante la lactancia materna el aporte de hormonas tiroideas es muy bajo⁹.

HIPOTIROXINEMIA MATERNA

El estado del interés actual sobre el tema ha llevado a Pop et al¹⁸ a referir, en su artículo sobre hipotiroxinemia materna durante el principio de la gestación, un correo electrónico que había recibido: «¡Querido colega!, soy una médica de Estados Unidos. Estoy embarazada ahora de 12 semanas y mi T4I es de 11 pmol/l. ¿Estaría a favor de un aborto para no tener un niño con deterioro del desarrollo neurológico?». En los pasados 12 meses, los autores afirman haber recibido docenas de correos de todo el mundo con cuestiones similares. Aun endocrinólogos les han consultado, debido a su desacuerdo con los ginecólogos que recomiendan a sus pacientes embarazadas que consideren la posibilidad de abortar ante el hallazgo de una hipotiroxinemia durante el principio de la gestación.

¿Fisiología o afección?

En el embarazo normal, como hemos mencionado, aumentan los requerimientos de hormona tiroidea, y para satisfacer la mayor demanda son imprescindibles la integridad estructural y funcional de la glándula tiroidea y sus mecanismos de regulación y un suministro adecuado de yodo^{6,8}. Por lo tanto, el DY durante el embarazo es esencial y un factor ambiental que puede inducir enfermedad tiroidea (en áreas con sólo una ingesta de yodo marginalmente baja), con sus 2 principales consecuencias: por un lado, la hipotiroxinemia relativa y, por otro, una excesiva estimulación tiroidea (materna y fetal) representada por los siguientes parámetros: baja relación T4T/TBG en el primer trimestre (hipotiroxinemia relativa); elevada relación molar T3T/T4T (> 0,025); aumento progresivo de los valores de TSH después del final del primer trimestre, aunque dentro del rango

normal, y aumento progresivo de la tiroglobulina ya desde el primer trimestre y, principalmente, casi a término, con bociogénesis. Cuando la nutrición de yodo es suficiente, como en Estados Unidos, los cambios obedecen a una adaptación fisiológica. Cuando la ingesta de yodo, por el contrario, es deficiente, puede ser difícil alcanzar una adecuada adaptación fisiológica, que progresivamente es reemplazada por alteraciones patológicas que ocurren en paralelo con el grado de privación crónica de yodo, lo que conduce a una estimulación tiroidea crónica «excesiva» en la madre y el feto. En las madres se previene la bociogénesis como resultado de una estimulación tiroidea moderadamente sostenida por la TSH. Los bocios formados durante la gestación reversionen sólo parcialmente a lo normal después del parto y proporcionan un indicio para entender la más alta prevalencia de trastornos tiroideos en la mujer⁶. Una causa adicional de hipotiroxinemia fetal en la DY es que el tiroides fetal, en contraste con el tiroides materno, es incapaz de aumentar su avidéz por el yoduro, esto es, su tasa de aclaramiento de yoduro en caso de descenso de su concentración sérica, a pesar de una regulación al alza de la expresión del *symporter* Na⁺/I⁻ en el tiroides fetal y en la placenta durante la DY, lo que reduce, además, los almacenes de yodo del tiroides fetal y, en consecuencia, la síntesis de T4 por la glándula⁸.

¿Cuál es su significado?

La hipotiroxinemia transitoria es la disfunción tiroidea más común en niños pretérmino y se caracteriza por una reducción posnatal temporal de los valores séricos en sangre de cordón de T4T y T4I, pero con cifras de TSH normales. La hipotiroxinemia transitoria está presente en la mayoría de los niños de menos de 30 semanas de gestación y se asocia con déficit del desarrollo neurológico, característicamente con reducción en las puntuaciones del cociente intelectual (QI), pero también con un riesgo incrementado de parálisis cerebral. La etiología de la hipotiroxinemia transitoria no está clara, pero pueden contribuir a ella la supresión de la transferencia de T4 materna a través de la placenta, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal, el desarrollo de restricciones de la síntesis y el metabolismo periférico de las yodotironinas, la DY y la enfermedad no tiroidea. El papel del estado de la hormona tiroidea como factor contribuyente a la discapacidad cognitiva y motora permanece sin aclarar, y todavía estamos con la cuestión de si los bajos valores de T4 sérica, particularmente los asociados con enfermedad grave en niños pretérmino, son causa per se de los déficit del neurodesarrollo tardío o simplemente un epifenómeno de la enfermedad. La complejidad etiológica de los bajos valores de T4 sérica subraya que se debería considerarlos una estrategia alternativa para la corrección de la hipotiroxinemia, más que confiar sólo en la terapia directa de reemplazo con hormona tiroidea. Puede ser necesario un abordaje más indirecto, preventivo, por ejemplo mediante la reducción en la incidencia o la severidad de la enfermedad individual que influye en la concentración de hormona tiroidea en estos niños; lo que probablemente ya ocurre en el síndrome de distrés respiratorio¹⁹.

Un estudio holandés de 1996³, no controlado, evaluó a niños a la edad de 5 años, de menos de 32 semanas de gestación o menos de 1.500 g al nacer: el 13,3% tenía alteraciones en el desarrollo neurológico, el 27% no avanzaba normalmente en la escuela y el 18,3% estaba en clases de educación especial. Cuando se ajustó por potenciales factores de confusión perinatales, la *odds ratio* (OR) para la disfunción neurológica y el fallo escolar fue 1,3.

En un intento de clarificar este asunto, un análisis retrospectivo evaluó a 463 niños pretérmino de menos de 32 se-

manas de gestación y menos de 2.000 g de peso, nacidos en New Jersey y estudiados a la edad de 2 años. Asimismo, después del ajuste por factores de confusión, tales como la edad gestacional y diversas variables prenatales y perinatales, se obtuvo que los niños con leve hipotiroxinemia en el cribado (T4 en sangre, 1,3-2,6 desviaciones estándar [DE] por debajo del valor medio de todos los niños) tenían una OR = 1,1 para parálisis cerebral discapacitante y 1,5 puntos de descenso en el QI, comparado con niños con valores de T4 en sangre más altos que 1,3 DE por debajo de la media de todos los niños. Los niños con hipotiroxinemia grave (T4 en sangre > 2,6 DE por debajo de la media) tenían una OR = 3,5 para la parálisis cerebral incapacitante y 6,8 puntos de descenso en el QI. Los autores concluyen que la hipotiroxinemia grave puede ser una causa importante de problemas en el desarrollo neurológico y retraso mental detectados a la edad de 2 años³.

La evidencia epidemiológica de poblaciones humanas con DY señala firmemente que las condiciones que resultan en hipotiroxinemia en el primer trimestre (una T4 libre circulante materna baja para la edad gestacional) suponen un incremento del riesgo de mal desarrollo neuropsicológico del feto, sea o no la madre clínicamente hipotiroidea, con una clara correlación entre el grado de hipotiroxinemia materna, causado por la DY, y la gravedad de las lesiones neurológicas de la prole: cuanto más baja la T4I en el suero materno, tanto más graves las minusvalías del feto. Esta consecuencia de la hipotiroxinemia materna precoz también se ha hecho evidente en poblaciones con suficiencia de yodo (Estados Unidos, Países Bajos) y, por tanto, debida a otras causas distintas del DY. En el estudio de Pop et al llevado a cabo en Países Bajos, que se considera libre de DY, el índice de desarrollo de los niños estaba correlacionado con los valores de T4I de la madre en el primer trimestre y no con los de TSH. Una de cada 2 mujeres con valores de T4I en el primer trimestre por debajo del percentil 10 tenía un niño con un índice de desarrollo de más de 1 DE por debajo de la media. Ninguna de estas mujeres, sin embargo, era clínica ni subclínicamente hipotiroidea y el mejor predictor del desarrollo mental infantil eran las concentraciones de T4I materna en la semana 12 de gestación. Además, los niños de mujeres cuyos valores de T4I estaban bajos tanto en la semana 12 como en la 32 tenían peor resultado que los niños de mujeres cuyos valores de T4I estaban bajos sólo a las 12 semanas^{4,9,11,14,18,20,21}.

Análisis retrospectivos en una región con DY de China con niños de madres suplementadas con yodo durante el embarazo muestran que sólo en los embarazos en que las madres eran tratadas en el primer trimestre todos los niños eran neurológicamente normales. En conjunto, estos resultados indican que la T4 materna normal puede compensar una producción de hormona tiroidea fetal inadecuada, pero cuando ambas deficiencias, materna y fetal, están presentes, es muy probable que el desarrollo neurológico sea anormal¹³.

Un estudio de Vermiglio et al²² (2004) encontró una correlación significativa entre el QI de los hijos y la T4I de las madres durante la primera mitad del embarazo, pero no con la T4I de fases posteriores.

De una revisión MEDLINE (1971-2003), los autores extraen que la hormona tiroidea tiene un papel crucial tanto en la función trofoblástica como en el mantenimiento inicial del embarazo y en el neurodesarrollo fetal⁷.

Recientemente, por último, Kooistra et al²³ publicaron sus resultados sobre el perfil neuroconductual de 108 neonatos de mujeres con hipotiroxinemia (concentraciones de T4L < P10 a las 12 semanas de gestación), comparándolos con 96 neonatos control (nacidos de madres cuyos valores de T4L

estaban en P50-P90). Las puntuaciones en la escala de valoración utilizada eran significativamente menores en los neonatos del primer grupo; mostraban, además, que el predictor significativo de las puntuaciones de orientación era la T4L materna del primer trimestre, y no la TSH o la T4L más tardías en la gestación²³.

A pesar de la creciente literatura clínica que demuestra una asociación entre el estado tiroideo materno y el resultado neurológico de sus hijos, los trabajos experimentales han tardado en ofrecer una causa o explicación de los mecanismos para estos hallazgos. Ambas evidencias, clínica y experimental, apoyan ahora el concepto de que la hormona tiroidea ejerce importantes acciones en el cerebro en desarrollo, tanto en útero como posnatalmente. Sin embargo, debido a las estrictas normas éticas, la evidencia directa de una relación causal entre la hipotiroxinemia materna precoz y el desarrollo mental sólo se puede obtener en modelos animales, como los usados para estudiar los efectos potencialmente irreversibles en la conducta adulta de una insuficiencia tiroidea fetal o la DY materna en períodos clave del desarrollo neurológico, mediada por una hipotiroxinemia precoz, sobre la histogénesis y citoarquitectura cerebral del feto^{4,11,24,25}.

Los resultados de estos estudios experimentales^{11,25} pueden ayudar a entender los hallazgos epidemiológicos en el hombre. En humanos, se ha encontrado células heterotópicas en el neocórtex de fetos abortados terapéuticamente en una región con DY, y los cambios sutiles descritos en la migración y la citoarquitectura cerebral bien pueden ser la causa que subyace al menor desarrollo mental de niños nacidos en áreas de leve a moderada DY cuyas madres son hipotiroxinémicas sin ser hipotiroideas. Dichos cambios también pueden estar relacionados con el déficit mental de niños nacidos de madres cuya hipotiroxinemia precoz en el embarazo se deba a otras causas^{11,25}.

Aunque el deterioro mental atribuido a la hipotiroxinemia materna precoz no suele ser tan grave como el de los niños con hipotiroidismo congénito (HC) sin un tratamiento hormonal tiroideo posnatal precoz, el número de niños en riesgo de déficit del neurodesarrollo relacionado con la hipotiroxinemia materna precoz es 150-200 veces mayor que el de los niños con HC. La hipotiroxinemia materna precoz, por otra parte, no se detecta en la mayoría de las mujeres embarazadas porque no necesariamente resulta en hipotiroidismo clínico o subclínico. La causa de hipotiroxinemia materna sin un incremento de la TSH por encima de los valores normales más frecuente en el mundo, aunque no la única, es el DY, aunque sea leve o moderado, y todavía es común no sólo entre las mujeres embarazadas europeas, sino que también comienza a ser preocupante en Estados Unidos¹¹.

El desarrollo del cerebro fetal con multiplicación neuronal, migración y organización de su arquitectura corresponden a una fase durante la que el suministro de hormonas tiroideas para el feto en crecimiento es casi exclusivamente de origen materno. Durante fases más tardías del desarrollo cerebral fetal, con multiplicación de células gliales, migración y mielinización, desde el tercer trimestre en adelante, el suministro de hormonas tiroideas al feto es esencialmente de origen fetal. Por consiguiente, mientras que una deficiencia de T4 materna severa durante la primera fase citada resultará en déficit neurológicos irreversibles, la hipotiroxinemia materna que ocurra en estadios más tardíos derivará en un daño cerebral fetal menos severo y también parcialmente reversible. Por último, a este respecto, en la enfermedad se debería considerar tres tipos de trastornos clínicos: para niños con un defecto en la ontogenia de la glándula tiroidea que conduce a HC, la participación de las hormonas maternas en el ambiente hormonal tiroideo circulante fetal no está

afectada y el riesgo de daño cerebral resulta exclusivamente de una insuficiente producción hormonal fetal. En contraste, cuando el tiroides materno es deficiente, tanto la gravedad como el momento en que ocurre la hipotiroxinemia materna son lo que conduce a consecuencias para el desarrollo neurológico fetal. Finalmente, en la DY están afectadas tanto la función tiroidea materna como la fetal, y es el grado y la precocidad de la DY lo que lleva a repercusiones potenciales para el desarrollo neurológico fetal. En la mayor parte de las circunstancias en que la función tiroidea de la mujer es defectuosa, la hipotiroxinemia no se restringe al primer trimestre y tiende a empeorar conforme progresa la gestación, especialmente cuando no se diagnostica ni se trata. Por consiguiente, el feto también puede estar privado de adecuadas cantidades de hormonas tiroideas durante un desarrollo y la maduración neurológica más tardía. Para situaciones extremas de DY (áreas endémicas), se ha propuesto un concepto unificado de la mayor trascendencia: los defectos neurológicos de todos los cretinos se deben a hipotiroxinemia materna y fetal^{8,26}.

CONCLUSIONES

La evidencia epidemiológica en población humana y la derivada de estudios en modelos experimentales señalan a que las condiciones que resultan en hipotiroxinemia en el primer trimestre de embarazo, cuya causa principal es la propia DY, supone un incremento del riesgo de mal desarrollo neurointelectual de los hijos^{4,9,11,13,14,18,20-23,25,27,28}.

Sin embargo, la hipotiroxinemia materna, hasta ahora, ha sido diversamente definida, y es necesario adoptar criterios homogéneos, a este respecto y otros, como la necesidad del cribado, los parámetros relacionados con la T4 circulante que determinar (T4T, T4T/TBG, T4L, TSH), la metodología, el estadio de gestación, la validación de rangos de referencia gestacional en mujeres sin enfermedad tiroidea autoinmunitaria y con suficiencia de yodo dependientes de los *end-points*, cómo tratarla, que permitan el contraste de resultados^{2-4,9,11,13,14,18,20,24,28-33}.

A pesar de estas dificultades que habrá que resolver, la Dra. Gabriella Morreale urge: si está en nuestras manos instaurar medidas muy eficaces de prevención, dada la estrecha relación entre el estado de nutrición de yodo de las embarazadas y la capacidad de su tiroides para aumentar adecuadamente la T4I durante las fases iniciales del embarazo^{9,33}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher, Delbert A. Fetal thyroid function: Diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:16-31.
2. Ross DS. Euthyroid hyperthyroxinemia and hypothyroxinemia. *UptoDate* 13.2.
3. LaFranchi S. Thyroid physiology in the fetus and preterm and term infants. *UptoDate* 13.2.
4. Zoeller RT. Transplacental thyroxine and fetal brain development. *J Clin Invest.* 2003;111:954-7.
5. LaFranchi S. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. *UptoDate.* 13.2.
6. Glinner D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40:102-16.
7. Ohara N, Tsujino T, Maruo T. The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26:982-90.
8. Delange FM. Endemic cretinism. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *The thyroid. A fundamental and clinical text.* London: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 731-44.
9. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: Yodo y salud en el siglo XXI. *European Pharmaceutical Law Group;* 2004. p. 105-44.
10. Kester MHA, Martínez de Mena R, Obregón MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3117-28.

Morales García F et al. Importancia de mantener una suficiente concentración sérica de T4 materna en el primer trimestre del embarazo

11. Lavado-Autric R, Ausó E, García Velasco JV, Arufe C, Escobar del Rey F, Barbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *Clin Invest*. 2003;111:1073-82.
12. Ross DS. Overview of thyroid disease in pregnancy. *UptoDate* 13.2.
13. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1997;40:3-15.
14. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *Best Pract*. 2004;(104).
15. Glinoe D. Feto-maternal repercussions of iodine deficiency during pregnancy. An update. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64:37-44.
16. Shah MS, Davies TF, Stagnaro Green A. The thyroid during pregnancy: a physiological and pathological stress test. *Minerva Endocrinol*. 2003;28:233-45.
17. Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G. Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know? *Thyroid*. 2005;15:54-9.
18. Pop VJ, Vulmsa T. Maternal hypothyroxinemia during (early) gestation. *Lancet*. 2005;365:1604-6.
19. Williams FLR, Ogston SA, Van Toor H, Visser TJ, Hume R. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5954-63.
20. LaFranchi S. Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism. *UptoDate* 13.2.
21. Morreale de Escobar G. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3975-87.
22. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. 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 Endocrinol Metab*. 2004;89:6054-60.
23. Kooistra L, Crawford S, Van Baar L, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*. 2006;117:161-7.
24. Vermiglio F. Maternal hypothyroxinemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42:409-15.
25. Auso E, Lavado R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale de Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004;145:4037-47.
26. Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. En: *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Braverman LE, Utiger RD, editores. London: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 1086-108.
27. Lazarus JH. Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid*. 2002;12:861-5.
28. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:280-1.
29. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Samin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228-38.
30. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid*. 2005;15:60-71.
31. Fliers E, Wiersinga WM. Screening pregnant women for hypothyroidism: as yet only in high risk groups. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003;147:1159-61.
32. Lazarus JH. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management. *Treat Endocrinol*. 2005;4:31-41.
33. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F, Obregón MJ. Maternal hypothyroxinemia and neurodevelopment: to screen or not to screen; to treat or not to treat. *Hot Thyroidology*. 2002;(2).