

# Influencia de la hipotiroxinemia gestacional en el desarrollo neuropsicológico de la descendencia

## Gestational hypothyroxinemia and brain development in the progeny

Carmen Merediz<sup>1</sup>, Paula Núñez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias

<sup>2</sup>Facultad de Medicina. Dpto. Biología Funcional. Área de Fisiología. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias

### Resumen

Las hormonas tiroideas son compuestos químicos esenciales para el correcto desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central fetal durante las primeras etapas del embarazo. Un déficit de yodo durante este periodo puede alterar los parámetros tiroideos funcionales maternos y desencadenar ciertas disfunciones como la hipotiroxinemia materna, cuya etiología es variada. Este trastorno, caracterizado por bajos niveles de tiroxina libre con niveles normales de hormona estimulante de la tiroides, causa errores de migración neuronal en el cerebro fetal en desarrollo y alteraciones en la citoarquitectura de la corteza y el hipocampo. Debido a ello, se observa un peor desarrollo cognitivo y psicomotor en la descendencia, además de un aumento en las probabilidades de padecer determinados trastornos psiquiátricos. A pesar de que el deterioro mental no suele ser tan severo como el de los niños cuyas madres padecen otra disfunción tiroidea gestacional, el número de embarazadas afectadas suele ser mayor. Por ello, se debe asegurar un suministro adecuado de yodo a todas las embarazadas con el objetivo de disminuir la hipotiroxinemia. La administración de levotiroxina, forma sintética de la tiroxina,

desde el primer trimestre hasta el final del embarazo en el tratamiento de dicho trastorno parece disminuir el riesgo de retraso cognitivo y psicomotor de la descendencia, aunque los estudios sobre su efectividad aún son escasos y poco concluyentes.

*Palabras clave:* Hipotiroxinemia, embarazo, neurodesarrollo cerebral

### Abstract

Thyroid hormones, which are iodinated amino acids, are essential chemical compounds for the correct fetal brain and central nervous system development during early stages of pregnancy. An iodine deficiency during this period may alter maternal functional thyroid parameters and trigger certain dysfunctions such as maternal hypothyroxinemia, which has a varied etiology. This disorder, which is characterized by low levels of free thyroxine combined with normal levels of thyroid stimulating hormone, causes anomalous neuronal migration in the developing fetal brain and alterations in the cortex and hippocampus cytoarchitecture. Due to this, a worse cognitive and psychomotor development in the offspring and an increased probability of suffering certain psychiatric diseases are observed. Although mental impairment is not usually as severe as that of children whose mothers have other thyroid dysfunctions during pregnancy, the number of affected people is usually higher. This is why an adequate iodine supply should be ensured to all pregnant women in order to reduce hypothyroxinemia. Levothyroxine administration, a synthetic form of thyro-

---

### Correspondencia:

Paula Núñez  
Facultad de Medicina  
Dpto. Biología Funcional. Área de Fisiología  
Universidad de Oviedo  
Julián Clavería s/n, 33006, Oviedo, Asturias  
E-mail: nunezpaula@uniovi.es

xine, from the first trimester to the end of pregnancy in the treatment of this disorder seems to reduce the risk of cognitive and psychomotor delay of the offspring, although studies of its effectiveness are still scarce and inconclusive.

**Key Words:** *Hypothyroxinemia, pregnancy, brain development*

## Introducción

La deficiencia de yodo, oligoelemento esencial para los seres humanos, se plantea como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, afectando sobre todo a mujeres embarazadas y niños, y desencadenando la enfermedad endocrina más común, el bocio. No obstante, existen otras patologías relacionadas sobre todo con el desarrollo humano, y más concretamente con el cerebral que plantean un riesgo evidente y deben ser consideradas a la hora de referirse a la falta de yodo, agrupándose todas ellas en lo que se conocen como trastornos producidos por deficiencia de yodo. La principal causa de esta deficiencia radica en un bajo suministro dietético del mismo, viéndose realmente afectadas aquellas regiones donde el suelo presenta un bajo contenido en dicho nutriente <sup>(1, 2)</sup>.

El déficit de yodo durante el embarazo altera los parámetros tiroideos funcionales maternos y fetales responsables del desarrollo neuropsicológico fetal y dependiendo del grado de deficiencia de este nutriente pueden observarse distintas consecuencias sobre el mismo <sup>(3, 4)</sup>. Para evaluar la situación nutricional de yodo de la población se recurre a la medida del yodo urinario (IU), expresado en  $\mu\text{g/L}$ . Este es el mejor indicador de la ingesta de yodo pues más del 90% del mismo aparece en la orina y en mujeres embarazadas dicho valor debe encontrarse entre 150-249  $\mu\text{g/L}$  (Tabla 1) <sup>(5,6)</sup>. Las disfunciones o trastornos tiroideos debido a la falta de este nutriente

durante el embarazo (Tabla 2) desencadenan importantes problemas de salud, destacando el hipotiroidismo clínico, el hipotiroidismo subclínico, la hipotiroxinemia y la autoinmunidad tiroidea <sup>(7, 8)</sup>.

Dada la compleja fisiología de la función tiroidea durante la gestación, la valoración de las hormonas y los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea - TPOAb, anticuerpos anti-tiroglobulina - TgAb y anticuerpos anti-receptor de tirotrópica - TSHrAb) debe realizarse utilizando valores de referencia para cada trimestre y para cada zona con las técnicas de laboratorio propias <sup>(9)</sup>. Esto se debe a que el rango normal de referencia de algunos parámetros varía, por ejemplo, el rango de la hormona tirotrópica (TSH) durante la gestación es inferior al rango normal de referencia fuera del embarazo debido a la influencia de la gonadotropina coriónica. Los rangos normales de referencia según la Asociación Americana del Tiroides (ATA) para la TSH durante la gestación son en el primer trimestre 0,1-2,5 mIU/L, en el segundo 0,2-3,0 y en el tercero 0,3-3,0 mIU/L <sup>(10, 11)</sup>, aunque se destaca que estos límites deben considerarse solamente en caso de que no se disponga de intervalos de referencia propios para cada trimestre en la correspondiente población de análisis.

**Tabla 1.** Valores clínicos de las concentraciones de yodo urinario en mujeres embarazadas

Mediana IU ( $\mu\text{g/L}$ )	Ingesta de yodo
< 150	Insuficiente
150-249	Adecuado
250-499	Por encima de los requerimientos
$\geq 500$	Excesivo

Adaptado de refs. 5 y 6. IU: Yodo urinario.

**Tabla 2.** Principales trastornos tiroideos durante el embarazo

Trastorno	Concentraciones de los principales parámetros tiroideos			Prevalencia (%)
	T4L (pmol/L)	TSH (mUI/L)	Anticuerpos tiroideos (UI/mL)	
<b>Hipotiroidismo:</b>				
Hipotiroidismo clínico	Baja <sup>a</sup>	Alta <sup>b</sup>	Negativo <sup>c</sup>	0,2-0,5
Hipotiroidismo subclínico	Normal	Alta	Negativo	2-4
Hipotiroxinemia	Baja <sup>d</sup>	Normal <sup>e</sup>	Negativo	1-2
<b>Autoinmunidad tiroidea</b>	Normal	Normal	Positivo <sup>f</sup>	10-20

Adaptado de refs. 7 y 8. UI: unidad de actividad enzimática; <sup>a</sup>: valores de referencia T4L (tiroxina libre) por debajo del límite inferior de normalidad (LIN); <sup>b</sup>: valores > 2,5-3 mUI/L (en función del trimestre); <sup>c</sup>: valores por debajo del límite superior de normalidad (LSN); <sup>d</sup>: T4L < percentil 5 (hipotiroxinemia severa)-10 (leve); <sup>e</sup>: valores  $\leq 2,5-3$ ; <sup>f</sup>: por encima del LSN.

La hipotiroxinemia materna es un trastorno frecuente en mujeres embarazadas, siendo el déficit de yodo la principal causa de la misma, aunque también se manifiesta en mujeres gestantes que habitan en áreas yodo suficientes<sup>(12-14)</sup>. Esta anomalía aparece cuando la concentración de T4L materna se encuentra por debajo del rango normal, combinada con un nivel de TSH dentro del rango de referencia, tal y como se observa en la Tabla 2<sup>(7,8)</sup>.

De acuerdo con lo establecido por la ATA, si los niveles de tiroxina libre (T4L) se encuentran por debajo del percentil 10 se habla de hipotiroxinemia leve, mientras que si se encuentran por debajo del percentil 5, la hipotiroxinemia es severa<sup>(11, 15)</sup>. Sin embargo, no existe consenso general en cuanto a la definición de hipotiroxinemia, y en otros casos se define como la presencia de valores de T4L por debajo del percentil 2,5 con concentraciones de TSH dentro del rango normal, tal y como establece la Asociación Europea de la Tiroides (ETA) en su guía de manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo<sup>(16)</sup>. Esta falta de uniformidad en cuanto a los rangos de referencia para estas hormonas se debe a que no siempre se establecen en una población de embarazadas negativa a anticuerpos antitiroideos y yodo suficiente, o a que en los diferentes estudios se lleva a cabo la evaluación de los parámetros requeridos a diferentes edades gestacionales, introduciendo una mayor variabilidad. Además, ciertos aspectos como la variación étnica y el estado diferencial de yodo de las distintas poblaciones influyen aún más en dichos valores de referencia, lo que hace que la interpretación de los resultados obtenidos sea más complicada<sup>(17)</sup>. Por ello, en ausencia de valores de referencia propios para cada área, trimestre y método de laboratorio, se pueden emplear los criterios establecidos en la Tabla 2<sup>(7,8)</sup>.

La concentración de tiroxina en el feto aumenta a medida que progresa la gestación, pero las reservas de la glándula fetal son bajas y la propia glándula no madura completamente hasta el nacimiento, por lo que las hormonas maternas continúan contribuyendo hasta dicho momento. Con el objetivo de que tanto la madre como el feto dispongan de los niveles adecuados de hormonas tiroideas, se recomienda un aumento del 50% en la ingesta de yodo materno durante el embarazo<sup>(17-19)</sup>. Debido a que la deficiencia de yodo es la principal causa de daño cerebral en el mundo, son numerosos los estudios que han informado acerca del cretinismo (hipotiroidismo neonatal) y su prevención en países con deficiencia severa de yodo<sup>(20)</sup>. Sin embargo y a pesar de que se han descrito anomalías neurocognitivas en niños nacidos de mujeres con deficiencia de yodo leve o moderada durante el embarazo, no son tan abundantes los estudios que se centran en la hipotiroxinemia, sus consecuencias infantiles y su posible prevención o tratamiento<sup>(21)</sup>.

Teniendo en cuenta la importancia del yodo en la gestación y que la insuficiencia del mismo puede desencadenar disfunciones tiroideas como la hipotiroxinemia materna, el objetivo del presente trabajo es analizar cómo esta alteración tiroidea materna puede afectar al neurodesarrollo fetal, así como los posibles efectos preventivos frente a dicha disfunción mediante la ingesta de sal yodada u otros suplementos de yodo y/o el tratamiento de la misma con un preparado sintético de la hormona T4 durante el embarazo. Para ello, se ha elaborado una revisión sistemática.

## Material y métodos

Para realizar el análisis de la información previamente descrita, se ha llevado a cabo una búsqueda electrónica de la literatura médica especializada en inglés y español recurriendo a las bases de datos Pubmed, Pubmed Health, Web of Science (WOS), Cochrane, Google Académico, Índice Médico Español (IME), Prospero y Cuiden desde el año 1990 a 2017<sup>(22)</sup>.

En primer lugar, se realizó una selección inicial de artículos, utilizando los términos de búsqueda: “*hypothyroidism*”, “*hypothyroxinemia*”, “*low thyroxine*”, “*pregnancy*”, “*neurodevelopment*”, “*neonatal*”, “*gestational*”, “*cognitive*”, “*psychomotor*”. Tras esto, y una vez analizadas las principales consecuencias de la hipotiroxinemia materna en el desarrollo neurológico infantil, se llevó a cabo una segunda búsqueda dirigida a la obtención de información acerca de los principales trastornos psiquiátricos de la descendencia relacionados con dicha disfunción tiroidea materna, utilizando los términos: “*hypothyroxinemia*”, “*psychiatric diseases*”, “*schizophrenia*”, “*autism*”, “*ADHD*”. Por último, y con el objetivo de analizar las principales medidas de prevención o tratamiento de la hipotiroxinemia materna, se recurrió a los términos de búsqueda: “*iodine supplementation*”, “*levothyroxine*”, “*iodide*”, “*supplements*”, “*iodized salt*”. Para la búsqueda simultánea de información en español, se utilizaron los mismos términos en castellano.

Finalmente, en esta revisión sistemática se incluyeron estudios observacionales, de tipo cohorte y caso-control, excluyendo aquellos basados en modelos animales y revisiones de tipo narrativo. Además, se hizo una revisión bibliográfica de los artículos analizados con el objetivo de identificar posibles estudios no registrados en las bases de datos consultadas.

## Resultados

### 1. Hipotiroxinemia materna y desarrollo de patologías en la descendencia

## Disminución del desarrollo cognitivo y psicomotor

Son abundantes los estudios que han mostrado las consecuencias de la hipotiroxinemia materna gestacional en el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia. La Tabla 3 ofrece una visión general de las últimas investigaciones, indicando la situación nutricional de yodo del área geográfica estudiada, los análisis realizados y los principales resultados obtenidos en cada una de ellas. Se han incluido estudios observacionales y en todos ellos se ha analizado la función tiroidea materna durante el embarazo y las características infantiles de interés tras el nacimiento. No obstante y tal y como se muestra en la Tabla 3, las diferencias en cuanto a los análisis realizados, los tiempos de medida y los límites inferiores de normalidad para la T4L materna durante el embarazo son apreciables.

## Enfermedades psiquiátricas

Además de las consecuencias en el desarrollo motor y cognitivo, la hipotiroxinemia materna durante el embarazo temprano se ha asociado con algunas enfermedades psiquiátricas en la descendencia, como el déficit de atención y trastorno por hiperactividad (ADHD), el autismo o la esquizofrenia. A pesar de que el número de estudios aun es limitado, los datos más relevantes se han recogido en la Tabla 4.

### 2. Efecto de la suplementación materna de yodo y del tratamiento con tiroxina sintética en el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia

En base a los resultados anteriores y a la evidente relación entre la hipotiroxinemia materna durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil, se han buscado posibles soluciones para prevenir y tratar dicha disfunción materna y evitar el peor progreso infantil.

Berbel y colaboradores <sup>(30)</sup> han evaluado el efecto de la suplementación con 200 µg/día de yoduro de potasio (IK) durante el embarazo (entre las 4-6 semanas de gestación o entre las 12-14 semanas) en mujeres con hipotiroxinemia leve al comienzo de la gestación en un área geográfica con deficiencia en yodo, en comparación con aquellas no suplementadas. La evaluación de niños de 18 meses utilizando la escala de Brunet-Lezine ha evidenciado un correcto neurodesarrollo infantil cuando la suplementación se inicia antes de la sexta semana de embarazo, observándose un peor desarrollo motor y de socialización en el 36,8% y el 25,0% de los niños de los grupos no suplementados y los suplementados a entre las 12-14 semanas, respectivamente <sup>(6, 48)</sup>. Otro estudio llevado a cabo en España ha mostrado

resultados similares, observándose mediante el método de Bayley un mejor desarrollo infantil de la descendencia de mujeres hipotiroxinémicas suplementadas con 300 µg de IK/día desde el primer trimestre (76,9% antes de la semana 10) de embarazo en comparación con aquellas que habían sido suplementadas a partir del último mes de gestación <sup>(49)</sup>.

Además de suplementos yodados como el IK, se han analizado los beneficios del uso de sal yodada de forma generalizada en la población como medida preventiva de la hipotiroxinemia. En cuanto a los niveles de T4L, Moleti y colaboradores <sup>(50)</sup> han observado que la incidencia de bajos niveles de tiroxina es menor en mujeres embarazadas suplementadas con IK desde el embarazo temprano y en aquellas que sólo han tomado sal yodada en comparación con las mujeres que no han recibido suplementos de yodo durante el embarazo. Se ha visto que ambos reducen la proporción de mujeres embarazadas con hipotiroxinemia, observándose dicha disfunción tiroidea en el 8,3% de las mujeres suplementadas con 150 µg de yodo diarios durante el embarazo temprano (9 semanas), en el 9,5% de las mujeres con una ingesta generalizada de sal yodada (2 años hasta el embarazo) y en el 20% de las mujeres sin acceso a ninguno de ellos. Recientemente, también se han investigado los efectos del consumo materno de sal yodada sobre el desarrollo intelectual infantil en una región de Italia con deficiencia de yodo, observándose mejores puntuaciones de CI de los niños a los 6 y 12 años de edad <sup>(51)</sup>. Por otro lado, algunos señalan que la ingesta de IK durante la gestación no siempre tiene efectos beneficiosos en la madre o en el feto <sup>(52, 53)</sup>. Un estudio realizado en mujeres españolas embarazadas tratadas con sal yodada o IK (200 µg/día ó 300 µg/día) durante el primer trimestre, no encontró diferencias en la TSH y la T4L entre los tres grupos experimentales (no tratadas, tratadas con sal yodada o IK), concluyendo que el desarrollo neurológico de los niños no estaba asociado con los tratamientos aunque sí que se asoció con una mejor función tiroidea materna <sup>(54)</sup>.

Finalmente, la corrección temprana antes de la semana 9 de embarazo de la hipotiroxinemia gestacional con levotiroxina (1,2 µg/kg diarios), forma sintética de la tiroxina fisiológica, también ha evidenciado mejoras en la función cognitiva de los hijos, consiguiendo que éstos presenten las mismas capacidades que aquellos nacidos de madres con niveles adecuados de T4L durante el embarazo. Para ello se ha utilizado la prueba Gnome, observándose puntuaciones de coeficiente de desarrollo mental (CDM) entre 92-97 a la edad de un año en ambos grupos, valores indicadores de un desarrollo neuropsicológico normal (90-100 puntos). Además de las puntuaciones de CDM, no se han observado diferencias en los análisis de las funciones

Tabla 3. Relación entre la hipotiroxinemia materna y el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia: resultados de los principales estudios observacionales

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis <sup>a</sup>	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación <sup>b</sup>	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Man, Brown y Serunian, 1991 <sup>(24)</sup>	USA	21 mujeres hipotiroxinémicas/ 210 control <sup>c</sup>	Antes de la semana 24 (1ª mitad embarazo)	-	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 8 meses, 4 y 7 años	8 meses: BSID 4 años: Escala de Inteligencia Stanford-Binet 7 años: WISC y el test Bender-Gestalt	-8 meses: cocientes medios de desarrollo en las escalas mental y motora significativamente más bajos en la descendencia de mujeres hipotiroxinémicas que los de los niños de madres sin dicho trastorno (IDP: 98/104; IDM: 95/101). -4 y 7 años: peores capacidades en el desempeño de las habilidades motoras.
Man, Brown y Serunian, 1991 <sup>(24)</sup>	Países Bajos Suficiente	33 mujeres con hipotiroxinemia/ 187 control	12 y 32	T4L < percentil 10 (10,4 pmol/L) y < percentil 5 (9,8 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 10 meses	BSID	Las puntuaciones de IDP de los hijos de madres hipotiroxinémicas a las 12 semanas de gestación significativamente más bajas (7,4 puntos cuando T4L < percentil 10 y 14,1 cuando T4L < percentil 5) que las del grupo control. Puntuaciones de IDM más bajas, aunque las diferencias no muestran significación estadística. Si la hipotiroxinemia aparece a las 32 semanas de gestación, no se observan diferencias en las puntuaciones entre ambos grupos.
Pop y cols., 2003 <sup>(28)</sup>	Países Bajos Suficiente	-1 año: 63 mujeres con anomalía/62 control -2 años: 57 casos/58 control	12 24 y 32	T4L < percentil 10 (12,4 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños; 1 y 2 años	BSID	Los niños de mujeres con hipotiroxinemia a las 12 semanas de gestación presentan: -1 año: un IDM 10 puntos (95 ± 15/ 105 ± 14) y un PID 8 puntos más bajo (91 ± 15/ 99 ± 14) que el grupo control. -2 años: un IDM 8 puntos (98 ± 15/106 ± 14) y un PID 10 puntos más bajo (92 ± 16/102 ± 16) que el control. En torno al 75 % de los niños con un retraso tanto en la escala motora como en la mental (puntuación < 84) son descendientes de madres hipotiroxinémicas durante el primer trimestre (T1) de embarazo. La disminución de la T4L materna a las 24 y 32 semanas de gestación no afecta a la descendencia.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis <sup>a</sup>	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación <sup>b</sup>	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Vermiglio y cols., 2004 <sup>(27)</sup>	Italia Moderadamente deficiente	16 mujeres de un área moderadamente deficiente en yodo/11 de un área suficiente	8, 13 y 20	8 semanas: T4L < 13,1 pmo/L 13 semanas: T4L < 12,7 pmo/L 20 semanas: T4L < 11,0 pmo/L	Desarrollo intelectual y ADHD; 18-36 meses y 8-10 años 8-10 años	WISC y DSM	Menor índice de inteligencia en los niños del área con deficiencia de yodo (68,7% ADHD) y menor en niños con ADHD (63,6% madres hipotiroxinémicas). Se observa relación entre los niveles de T4L durante la primera mitad de gestación y la puntuación de CI.
Kooistra y cols., 2006 <sup>(28)</sup>	Países Bajos Suficiente	108 mujeres con anomalía/96 control	12, 24, 32	T4L < percentil 10 (11,44 pmo/L)	Comportamiento neurológico; 3 semanas	NBAS	Los bebés de mujeres hipotiroxinémicas en el T1 presentan puntuaciones significativamente más bajas en el índice de orientación.
Kasatkina y cols., 2006 <sup>(29)</sup>	Rusia Levemente deficiente	T1: 13 hipotiroxinémicas/ 11 control Tercer trimestre (T3): 17/18.	T1 (5-9 semanas) T3 (33-40 semanas)	T1: T4L < 10,95 ± 0,68 pmo/L T3: T4L < 10,78 ± 1,31 pmo/L	Desarrollo cognitivo 6, 9 y 12 meses	Método Gnome	Se observa una asociación entre la hipotiroxinemia en el T1 y el desarrollo intelectual de los niños a los 6, 9 y 12 meses, mientras que no se encuentra asociación cuando el trastorno aparece en el T3.
Berbel y cols., 2009 <sup>(30)</sup>	España Levemente deficiente	151 mujeres hipotiroxinémicas/ 92 control	Momento de incorporación de las participantes	T4L < percentil 10	Desarrollo neuro-comportamental; 18 meses	La escala de Brunet-Lezine (The Brunet-Lezine scale)	El cociente de desarrollo medio del grupo control es significativamente mayor que en el experimental, observándose estas diferencias también al comparar cocientes en tres de las cuatro escalas de la prueba realizada (motora y de socialización).
Li y cols., 2010 <sup>(31)</sup>	China Suficiente	19 mujeres con anomalía/142 control	16-20	T4L < percentil 2,5 (101,9 nmo/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños; 25-30 meses	BSID	Los niños de mujeres con hipotiroxinemia a las 16-20 semanas de gestación presentan un IDM 9,30 puntos más bajos y un IDP 7,57 puntos más bajo que el control.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis <sup>a</sup>	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación <sup>b</sup>	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Henrichs y cols., 2010 <sup>(32)</sup>	Países Bajos Suficiente	311 mujeres con hipotiroxemia leve/157 severa/1775 controles	13	T4L < percentil 10 (leve; 11,76 pmol/L) T4L < percentil 5 (severa; 10,96 pmol/L)	Desarrollo verbal y no verbal de los niños; 18 y 30 meses	18 meses: MCDI 30 meses: LDS y PARCA	Los niños de mujeres con hipotiroxemia leve (8,5%) muestran: retraso del lenguaje a los 18 y 30 meses aunque no significativo. La hipotiroxemia severa (4,3%) predice: mayor probabilidad de retraso verbal a los 18 y 30 meses y mayor riesgo de retraso cognitivo no verbal a los 30 meses.
Costeira y cols., 2011 <sup>(33)</sup>	Portugal Moderadamente deficiente	15 casos/61 control	12,24 y 32	T4L < percentil 10 (9,0 pmol/mL)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 12, 18 y 24 meses	12 meses: IDM (T3) 18 meses: IDP (T1) 24 meses: BSID (T1)	A los 18 meses y 24 meses, los niños nacidos de madres hipotiroxémicas durante el T1 tienen una puntuación significativamente menor en el IDP (caso/control: media ± desviación típica): 18 meses: (85,9 ± 20,0 / 98,7 ± 12,5) 24 meses: (84,4 ± 10,9 / 98,0 ± 9,5)
Chevrier y cols., 2011 <sup>(34)</sup>	USA Suficiente	287 mujeres y sus hijos	27	T4L < 10,3 ± 2,5 pmol/L	Desarrollo cognitivo y motor, comportamiento, memoria y lenguaje; 6 meses, 1, 2 y 5 años	6 meses: BSID, PLS 1 año: BSID, PLS 2 años: BSID 5 años: WPPSI, MSCA, Test Woodcock-Muñoz, WRAMA, KCPT, PPVT	No se encuentra relación entre la hipotiroxemia materna durante la segunda mitad del embarazo y el desarrollo neurológico infantil.
Craig y cols., 2012 <sup>(35)</sup>	USA Suficiente	98 mujeres con anomalía/98 control	16,8-17,3	T4L < percentil 3 (11,88 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 2 años	BSID	Los niños de mujeres hipotiroxémicas presentan: Puntuaciones de IDM y IDP inferiores aunque las diferencias no son significativas, siendo las puntuaciones de menos de 85 más frecuentes entre estos niños.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis <sup>a</sup>	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación <sup>b</sup>	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Suárez-Rodríguez, Azcona-San Julián y Alzina, 2012 <sup>(36)</sup>	España	136 mujeres: 74 mujeres con anomalía/62 control	37	T4L < percentil 10 (9,5 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 38-60 meses	MSCA	Los niños de mujeres con dicha anomalía presentan una menor puntuación media (6,1 puntos) en el índice cognitivo general, en los coeficientes perceptivo-manipulativo y de memoria.
Julvez y cols., 2013 <sup>(37)</sup>	España Levemente deficiente	82 mujeres con anomalía/1561 control	8-20	T4L < percentil 10 (8,89 pmol/L) T4L < percentil 5 (8,39 pmol/L) T4L < percentil 2,5 (8,1 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 11-23 meses	BSID	Los niveles bajos de tiroxina libre (T4L < percentil 5) se asocian con una disminución de las puntuaciones mentales en 3,3 puntos, sin observar asociación entre los niveles de TSH y las puntuaciones mentales o psicomotorices.
Finken y cols., 2013 <sup>(38)</sup>	Países Bajos Suficiente	175 mujeres hipotiroxinémicas/1584 control	Final del T1	T4L < percentil 10 (7,7 pmol/L)	Desarrollo cognitivo; 5-6 (5,7 ± 0,5) años	ANT	La hipotiroxinemia materna se asocia con una velocidad de respuesta 41,3 ms más lenta que el grupo control.
Ghassabian y cols., 2014 <sup>(39)</sup>	Países Bajos Suficiente	129 mujeres con anomalía/3598 control	5, 1-17,9	T4L < percentil 5 (10,96 pmol/L)	Desarrollo intelectual; 6,2 ± 0,5 años	Prueba SON	Los niños de mujeres con hipotiroxinemia antes de las 18 semanas de gestación presentan un CI de 4,3 puntos inferior a los hijos de madres con estado tiroideo normal.
Grau y cols., 2015 <sup>(40)</sup>	España Suficiente	33 hipotiroxinémicas/30 control (T1) 28 hipotiroxinémicas /30 control (T2)	Final T1 y segundo trimestre (T2)	T4L < percentil 10 (13,7 pmol/L)	Desarrollo neuro-comportamental e intelectual; 1,08 ± 0,03 y 6-8 (7,3 ± 0,25) años	12 meses: escala de Brunet-Lezine 6-8 años: WISC	No se encuentra relación entre los niveles maternos de T4L y las puntuaciones intelectuales de la descendencia y no se observan diferencias en las puntuaciones intelectuales de los niños nacidos de madres con hipotiroxinemia y control.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis <sup>a</sup>	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación <sup>b</sup>	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Päkkilä y cols., 2015 <sup>(41)</sup>	Finlandia Suficiente	67 mujeres hipotiroxinémicas/ 4746 control	10,7 ± 2,8	T4L < percentil 2,5 (11,4 pmol/L)	Rendimiento escolar 8 y 16 años	Cuestionarios a los profesores y adolescentes	Los niños de madres hipotiroxinémicas durante el embarazo temprano repitieron curso en la escuela más a menudo, por lo que la disfunción tiroidea materna está asociada con un menor rendimiento escolar del adolescente.
Korevaar y cols., 2016 <sup>(42)</sup>	Países Bajos Suficiente	3839 madres y sus hijos	9-18	T4L < percentil 3 o 11	Desarrollo intelectual y morfología cerebral; 6 y 8 años	Prueba SON y RMC	Concentraciones bajas de tiroxina libre materna durante el embarazo se asocian con menor CI (1,4-3,8 puntos inferior) de los niños y una menor cantidad de materia gris y volumen de la corteza cerebral.

Adaptada de refs. 17 y 23. a: número de individuos (mujeres y sus respectivos hijos); b: tiempo de medida (semanas de gestación); c: mujeres no hipotiroxinémicas; ADHD: Déficit de atención y trastorno por hiperactividad; ANI: Tareas Neuropsicológicas de Amsterdam; BSID: Escalas Bayley de Desarrollo Infantil; CI: Cociente intelectual; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; IDM: Índice de desarrollo mental; IDP: Índice de desarrollo psicomotor; KCPT: Prueba de rendimiento continuo Conner's Kiddie; LDS: Encuesta de Desarrollo del Idioma; MCDI: Inventario de Desarrollo de Habilidades Comunicativas de McArthurBates; MSCA: Escalas de McCarthy de las habilidades de los niños; NBAS: Escala de Evaluación del Comportamiento Neonatal; PARCA: Informe de los Padres de Habilidades de los Niños; PDP: Trastornos Generalizados del Desarrollo; PLS: Escala de Lenguaje Preescolar; PPVT: Test de Vocabulario en Imágenes Peabody; SON: inteligencia no verbal Snijders-Oomen; T1: primer trimestre; T2: segundo trimestre; T3: tercer trimestre; T4L: Tiroxina libre; WISC: Escala de inteligencia Wechsler para niños; WPPSI: Escala de Inteligencia Wechsler para Primaria y Preescolar; WRAVMA: Evaluación a gran escala de habilidades visual-motoras.

**Tabla 4.** Relación entre la hipotiroxinemia materna y los trastornos psiquiátricos de la descendencia: resultados de los principales estudios observacionales (adaptada a partir de las referencias 17, 23)

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo	Población de análisis <sup>a</sup>	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación <sup>b</sup>	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Vermiglio y cols., 2004 <sup>(27)</sup>	Italia Moderadamente deficiente	16 mujeres de un área moderadamente deficiente en yodo/11 de un área suficiente	8,13 y 20	T4L < percentil 2,5	Desarrollo intelectual y ADHD; 1,5-3 y 8-10 años	WISC y DSM	ADHD en el 68,7% de niños del área con deficiencia y en ninguno del área suficiente en yodo y el 63,6% de esos niños descendientes de madres hipotiroxinémicas en la gestación temprana. El índice de inteligencia total es menor en los niños del área con deficiencia de yodo y menor en aquellos con ADHD. Se observa relación entre los niveles de T4L durante la primera mitad de gestación y la puntuación de CI.
Muñoz, 2012 <sup>(43)</sup>	España Levemente deficiente	40 mujeres con anomalía/31 controles <sup>c</sup>	T3	T4L < percentil 10	ADHD 15 meses-2 años	DSM	Los niños cuyas madres tienen niveles bajos de tiroxina muestran una puntuación media significativamente más alta en la prueba de ADHD.
Román y cols., 2013 <sup>(44)</sup>	Países Bajos Suficiente	136 mujeres con hipotiroxinemia severa/295 con hipotiroxinemia leve	13,4	T4L < percentil 10 (11,8 pmol/L) y < percentil 5 (11,0 pmol/L)	Desarrollo conductual y emocional: síntomas de autismo 6 años	PDP y SRS	La hipotiroxinemia materna se asocia con un aumento de casi 4 veces la probabilidad de tener un niño autista, pues las puntuaciones PDP y SRS de síntomas autistas de estos niños son mayores que las del grupo control a los 6 años de edad.
Modesto y cols., 2015 <sup>(45)</sup>	Países Bajos Suficiente	127 mujeres con anomalía/3560 mujeres control	13,6	T4L < percentil 5 (10,9 pmol/L)	ADHD 8 años	CPRS-R:S	La hipotiroxinemia materna en el embarazo temprano se asocia con puntuaciones un 7% más altas en los síntomas del ADHD en niños a los 8 años de edad
Gyllenberg y cols., 2016 <sup>(46)</sup>	Finlandia Suficiente	185 mujeres con anomalía/1321 controles	10,9	T4L < percentil 10 (14,0 pmol/L)	Trastorno neurológico: esquizofrenia < 26 años	FHDR	La hipotiroxinemia materna durante la gestación temprana hasta mediados de la gestación se asocia con mayores probabilidades de esquizofrenia en la descendencia. El 11,8 % de las personas con esquizofrenia son descendientes de madres con hipotiroxinemia, en comparación con el 8,6 % de madres sin dicho trastorno.
Oostenbroek y cols., 2017 <sup>(47)</sup>	Países Bajos	2000 madres y sus hijos	12,9	T4L < percentil 10 (8,15 pmol/L) y < percentil 5 (7,75 pmol/L)	Comportamiento infantil 5-6 años	SDQ	La hipotiroxinemia materna leve durante el primer trimestre de embarazo se asocia con un aumento de 1,47 las probabilidades de ADHD, y la severa con un aumento de 1,70 las probabilidades de ADHD.

Adaptada de refs. 17 y 23. <sup>a</sup>: número de individuos (mujeres y sus respectivos hijos); <sup>b</sup>: tiempo de medida (semanas de gestación); <sup>c</sup>: mujeres no hipotiroxinémicas; CI: Cociente intelectual; CPRS-R:S: Escala de Conners de Calificación de Padres- Formato Corto Revisado; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; FHDR: Registro de Baja Hospitalaria y de Pacientes Externos; PDP: Trastornos Generalizados del Desarrollo; SDQ: Cuestionario de fortalezas; SRS: Escala de Respuesta Social; T4L: Tiroxina libre; WISC: Escala de inteligencia Wechsler para niños.

sensoriales, motoras, emocionales o conductuales entre la descendencia de mujeres hipotiroxinémicas tratadas y no hipotiroxinémicas<sup>(55, 56)</sup>. Estas mejoras en el desarrollo neurológico infantil se han detectado cuando las madres han recibido dicho tratamiento al comienzo del embarazo, dejando de observarse cuando la administración ha tenido lugar después de la décima semana de gestación<sup>(43, 49)</sup>. Cuando el tratamiento con levotiroxina (150 µg/día) de mujeres embarazadas con dicha disfunción tiroidea tiene lugar en torno a las 13 semanas de embarazo no se ha observado beneficio alguno para los hijos de estas madres en comparación con los de las madres no tratadas<sup>(16, 32)</sup>. Cuando la administración de levotiroxina ha tenido lugar a las 17 semanas, las puntuaciones de cociente intelectual (CI) de la descendencia de mujeres suplementadas han sido ligeramente superiores en los niños de 5 años de edad (CI: 94 frente a 91 en el grupo control), pero las diferencias no han mostrado significación estadística. Tampoco se han encontrado diferencias en el desarrollo cognitivo y motor de la descendencia utilizando el método de Bayley, ni en la incidencia de otros efectos adversos, tales como déficit de atención o hiperactividad, o modificaciones de comportamiento<sup>(57)</sup>.

## Discusión

### 1. Hipotiroxinemia materna y desarrollo de patologías en la descendencia

#### Disminución del desarrollo cognitivo y psicomotor

En base a los resultados analizados, la hipotiroxinemia materna se ha asociado con una serie de variaciones en el desarrollo neurológico del niño, incluyendo menores puntuaciones de inteligencia, desarrollo verbal, tiempo de reacción, cognición general y rendimiento motor. Además, se ha evidenciado la importancia del momento de la gestación en que aparece dicha disfunción, observándose las consecuencias más drásticas durante el embarazo temprano.

Han sido abundantes los estudios en los que se ha observado un deterioro en el funcionamiento cognitivo y/o motor de los niños cuyas madres han mostrado bajos niveles de T4L durante el primer o segundo trimestre de embarazo, o de forma más general, durante la primera mitad de embarazo. A pesar de que este menor desarrollo infantil no llega a niveles considerados como de retraso según los métodos de análisis empleados, son apreciables menores puntuaciones de IDP (índice de desarrollo psicomotor) y IDM (índice de desarrollo mental), CI, menor capacidad de desarrollo verbal e incluso menor cantidad de materia gris y volumen de la

corteza cerebral<sup>(19, 26, 28, 37, 39)</sup>. Sólo en dos de los estudios consultados no se ha podido confirmar este menor desarrollo mental y motor<sup>(35, 40)</sup> cuando la hipotiroxinemia se manifiesta durante el embarazo temprano. Pop y colaboradores<sup>(25, 26)</sup> han mostrado mediante un análisis de regresión lineal la relación directa entre las concentraciones maternas de T4L durante el embarazo temprano y el desarrollo psicomotor y mental infantil, utilizando para ello el método de Bayley previamente mencionado. En él, valores medios de IDM y IDP de 100 ( $100 \pm 16$ ; media  $\pm$  desviación típica) son considerados normales, siendo una diferencia de 8-16 puntos clínicamente relevante, reflejando una diferencia de 16-32 puntos un atraso (de 2-4 meses y de 3-5 meses a 1 y 2 años de edad, respectivamente) y una de más de 32 puntos un profundo retraso en el desarrollo. Las menores puntuaciones observadas mediante el método de Bayley en los estudios incluidos, de  $8,5 \pm 2,2$  y  $8,7 \pm 3,3$  puntos menos en las escalas motoras y cognitivas respectivamente, han reflejado un retraso de un mes en el desarrollo de la descendencia<sup>(25, 26)</sup>. Aunque estas diferencias podrían ser apenas perceptibles en torno a los 10 meses de edad, las consecuencias serían importantes si la diferencia persiste en la vida posterior, manteniéndose los valores no obstante dentro de la normalidad.

Por el contrario, los resultados han sido dispares cuando esta disfunción tiroidea se manifiesta a mediados o finales del embarazo. Aunque en la mayoría de los estudios no se ha encontrado relación entre los bajos niveles de T4L maternos y el funcionamiento cognitivo o motor en niños de diferentes edades<sup>(25, 26, 29, 34, 40)</sup>, Suárez-Rodríguez y colaboradores<sup>(36)</sup> han identificado un peor neurodesarrollo en la descendencia de dichas mujeres. No obstante este último presenta ciertas limitaciones, como la falta de evaluación de algunos de los niños cuyas madres habían sido incluidas en el estudio y la ausencia de medida de la función tiroidea en etapas anteriores del embarazo.

En cuanto a la descripción de la hipotiroxinemia, en algunos de los estudios se ha definido como la presencia de concentraciones normales de TSH combinada con valores de T4L por debajo del percentil 10, mientras que en otros se ha establecido el límite inferior por debajo del percentil 5, del 3 e incluso del 2,5 (Tabla 3). A pesar de que en la actualidad se trata de los métodos más utilizados para evaluar la T4L materna, estos ensayos están sesgados por una serie de factores, como alteraciones fisiológicas en las proteínas transportadoras que llevan a considerables variaciones dependientes del método empleado. Por ello, la ATA ha mostrado la necesidad de establecer intervalos de T4L de referencia específicos de cada método y cada trimestre<sup>(32, 58, 59)</sup>.

El momento gestacional en el que ha tenido lugar la determinación de la función tiroidea materna tampoco ha sido uniforme, contribuyendo a la heterogeneidad de los resultados observados. Otro factor importante ha sido el momento en el que se ha evaluado el desarrollo neurológico infantil. En torno al 53 % de los estudios han llevado a cabo estos análisis antes de los 30 meses de edad, teniendo lugar alguno de ellos incluso en las primeras semanas de vida de la descendencia<sup>(28)</sup>. No obstante, las alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo y psicomotor pueden no ser observables en los recién nacidos, bien sea porque las diferencias pueden ser muy pequeñas al nacer o porque el desarrollo de la función cognitiva y motora no pueden ser medidos de forma fiable en individuos de tan corta edad<sup>(60)</sup>.

Sólo algunos de los estudios incluidos han mostrado evaluaciones de seguimiento infantil en edades posteriores, entre los 5-10 años<sup>(38-42)</sup>. Estas diferencias metodológicas entre los estudios hacen muy difícil desentrañar los efectos diferenciales del ambiente prenatal y postnatal en el desarrollo cerebral, así como llegar a conclusiones estables. Es por ello que, para obtener resultados totalmente fiables y concluyentes, se necesitarían estudios longitudinales en los que las medidas de la función tiroidea materna se iniciasen durante el embarazo temprano y se evaluase el desarrollo infantil tan pronto como fuera posible después del nacimiento, con un seguimiento regular hasta los 6-12 años de edad<sup>(26)</sup>. Además del momento de medida del desarrollo infantil, y en lo que respecta a la heterogeneidad de los estudios, los métodos de análisis del desarrollo infantil son otro de los factores a unificar en futuras investigaciones.

Finalmente, cabe destacar que la asociación entre la T4L materna durante el embarazo y el desarrollo infantil podría estar influenciado por alguna variable de confusión, como la depresión materna, la cual se asocia con peores resultados de desarrollo infantil y es una razón de exclusión de individuos en este tipo de estudios. Otros factores como los datos demográficos de los padres y hábitos de vida maternos tienen especial importancia en el desarrollo infantil y se deberían distribuir de forma uniforme entre los grupos analizados<sup>(26, 61)</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se han tenido en cuenta estas variables.

## Enfermedades psiquiátricas

A pesar de que la información acerca de las enfermedades psiquiátricas sigue siendo limitada, los datos actualmente disponibles han mostrado una relación entre la hipotiroxinemia materna y una mayor probabilidad de la descendencia de desarrollar algún trastorno de este tipo.

Investigaciones acerca del ADHD han mostrado una relación causal entre la hipotiroxinemia materna precoz y este trastorno. Se ha demostrado que los niños con ADHD presentan anomalías microestructurales en el cuerpo caloso y en las conexiones de materia blanca subyacentes a las cortezas somatosensorial y motora primaria (lóbulo frontal), la cual juega un papel en aspectos del funcionamiento ejecutivo, particularmente atención<sup>(27, 45)</sup>. Los bajos niveles de T4L durante el embarazo temprano se relacionan con errores en el proceso de mielinización y en la formación del cuerpo caloso fetal observándose, gracias a estudios de neuroimagen, un menor genu (parte anterior del cuerpo caloso) y un mayor esplenio (parte posterior) en la descendencia<sup>(62)</sup>. Ésta parece ser la explicación que subyace a la relación entre la hipotiroxinemia y este trastorno psiquiátrico.

Las probabilidades de tener descendientes autistas también se han visto aumentadas cuando las mujeres presentan hipotiroxinemia severa el primer trimestre de embarazo<sup>(18, 44)</sup>. Neuropatológicamente, el autismo se debe principalmente a un defecto de la neurogénesis y de la migración neuronal que causa patrones corticales laminares anormales, recuentos neuronales excesivos, displasia cortical focal e inmadurez celular<sup>(63, 64)</sup>. En los seres humanos, las neuronas corticales migran de las regiones ventriculares entre las semanas 8 y 24 de la gestación, siendo dicho proceso dependiente de importantes vías de señalización, como la vía *reelin-DAB1*. Este sistema de señalización es dependiente de las hormonas tiroideas y se ha demostrado que las anomalías neuropatológicas del autismo podrían explicarse por la interrupción del mismo debido a la hipotiroxinemia materna temprana, pues la disponibilidad de T4L para los tejidos embrionarios y fetales depende de la circulación materna de T4L. La asociación de hipotiroxinemia materna en el inicio del embarazo con un aumento significativo en el riesgo de los síntomas autistas es concordante con los datos clínicos, neuropatológicos, moleculares, genéticos y experimentales sobre el autismo<sup>(44, 65)</sup>.

En cuanto a la esquizofrenia, también se ha encontrado asociación entre la hipotiroxinemia materna temprana y el aumento de probabilidades de aparición de esta enfermedad psiquiátrica en la descendencia. Debido a que la esquizofrenia está ligada a un neurodesarrollo interrumpido y un deterioro de la función cognitiva, parece lógica su asociación con la hipotiroxinemia materna durante la gestación temprana hasta mediados de la gestación<sup>(46)</sup>. Esto se ha visto apoyado por estudios llevados a cabo con roedores, en los que se ha observado que la hipotiroxinemia provoca errores en el desarrollo cerebral fetal como la distribución anormal de neuronas en el hipocampo de la descendencia, muy relevante en el caso de la esquizofrenia, pues se han

documentado anomalías morfológicas y funcionales del hipocampo en pacientes con dicho trastorno (46, 66).

## 2. Efecto de la suplementación materna de yodo y del tratamiento con tiroxina sintética en el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia

La información recogida en el presente trabajo proporciona evidencia de que los niveles bajos de tiroxina materna durante la primera mitad de gestación se asocian con un menor desarrollo cognitivo y motor de los niños. Aunque el deterioro mental atribuido a estos niños no suele ser tan severo como el de los niños con hipotiroidismo congénito, el número de ellos con riesgo de déficit de desarrollo neurológico es 150-200 veces mayor que la de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito (63).

Para evitar esta situación, es necesario un aumento de los niveles séricos de tiroxina maternos en el embarazo temprano, por lo que la principal medida a adoptar sería garantizar un aporte adecuado de yodo a las mujeres embarazadas, especialmente en aquellas zonas que presentan un déficit del mismo. Para ello se debería recurrir a un programa nutricional con sal yodada, ya establecido en muchas regiones afectadas por la deficiencia de yodo y que hoy en día son yodo suficientes. Este sistema ha evidenciado una disminución en el número de pacientes con hipotiroxinemia, y un mejor desarrollo neurológico de la descendencia, pero a pesar de que se trata de la forma más rentable de administración de yodo y de mejora de la cognición, en algunas zonas la yodación de la sal puede no ser práctica para el control de la deficiencia de este nutriente, al menos a corto plazo, siendo necesaria una administración diaria de suplementos yodados, como IK (6, 67). Los resultados de Velasco y colaboradores (68) muestran la presencia de una asociación positiva entre TSH y T4L en el momento del parto, que puede ser modulada por la cantidad de yodo consumida por la madre durante el embarazo. Los estudios llevados a cabo en diferentes áreas geográficas han mostrado mejoras en el desarrollo infantil cuando la suplementación se inicia el primer trimestre de embarazo (13, 49, 50), variando las concentraciones suministradas en función de la deficiencia de yodo del lugar de referencia. A pesar de que se han observado ciertas limitaciones en dichos ensayos, como el bajo número de participantes, las diferentes concentraciones de T4L entre los grupos o las diferentes edades de medida del desarrollo infantil, la WHO recomienda el uso de suplementos de yodo diarios (IK entre 150-200 µg/día, en función de la región) en la dieta de las mujeres embarazadas en áreas con deficiencia leve o moderada o en zonas donde no se ha demostrado que la yodación de sal está implantada desde al menos dos años

antes del embarazo. De esta forma se asegura una ingesta diaria de 250 µg de dicho nutriente, necesaria para el correcto desarrollo fetal (49). Los efectos beneficiosos de la suplementación yodada en población gestante con déficit de yodo moderado superan ampliamente los posibles efectos negativos de dicha medida sobre la salud maternofetal, escasamente reseñados en la literatura científica universal (69, 70).

La hipotiroxinemia aparece con importante frecuencia incluso en áreas consideradas suficientes en yodo, siendo la etiología de la disfunción diferente, por lo que la sal yodada o el consumo de suplementos yodados no serían medidas útiles para prevenir dicho trastorno. La administración de levotiroxina como tratamiento de la hipotiroxinemia materna ha mostrado importantes mejoras en la descendencia cuando se inicia en etapas tempranas del embarazo (24, 29, 32), dejando de observarse cuando el inicio de la suplementación ha tenido lugar después de la décima semana de gestación (24, 29). Sin embargo, la información respecto a este tratamiento aún es escasa y algunos de los estudios revisados han mostrado ciertas limitaciones, como la falta de comparación entre niños de madres hipotiroxinémicas suplementadas durante el embarazo con niños de madres con disfunción tiroidea que no recibieron tratamiento. En base a la información disponible, algunas asociaciones como la ETA recogen que el tratamiento con levotiroxina podría considerarse en caso de hipotiroxinemia materna en el primer trimestre de embarazo, mientras que si la hipotiroxinemia se manifiesta en el segundo o tercer trimestre de embarazo no se recomienda (16, 18, 50). Sin embargo, otras asociaciones como la ATA no aconsejan dicho tratamiento en base a la falta de evidencia sólida acerca del beneficio del mismo. Estas diferencias se deben a que aún es un tema que plantea gran controversia puesto que los resultados no son concluyentes a favor o en contra de si es necesario y cuándo se debería iniciar el tratamiento (14, 32).

Para concluir podemos destacar que se ha progresado en el conocimiento de la hipotiroxinemia gestacional en los últimos años, observándose una importante asociación entre los niveles bajos de T4L durante las etapas críticas del neurodesarrollo fetal y ciertas anomalías neurocognitivas en la descendencia, además de un aumento significativo del riesgo de perfiles autistas, hiperactivos y esquizofrénicos. Aunque la deficiencia de yodo es el principal factor causal de la hipotiroxinemia, su etiología no está completamente definida, observándose una prevalencia importante en áreas yodo suficientes. Por ello, con el objetivo de asegurar una ingesta adecuada de yodo y así disminuir el número de gestantes afectadas, se aconseja la implantación de programas universales de yodación de sal y/o la administración diaria de suplementos yodados,

desaconsejándose el uso de levotiroxina en el tratamiento de dicha disfunción durante el embarazo temprano debido a la falta de información concluyente sobre su viabilidad.

### Conceptos clave

Existe una asociación entre la hipotiroxinemia materna durante las etapas críticas del neurodesarrollo fetal y un menor desarrollo cognitivo y motor en la descendencia.

Estudios apuntan a una relación entre la hipotiroxinemia gestacional y un aumento significativo del riesgo de perfiles autistas, hiperactivos y esquizofrénicos en la descendencia.

A pesar de que la falta de yodo es el principal factor causal de la hipotiroxinemia, su etiología es variada pues se manifiesta durante el embarazo en mujeres que habitan en áreas geográficas yodo suficientes.

Serían necesarias mejoras evidentes con programas universales de yodación de sal y/o administración de suplementos de yodo diarios en regiones deficientes en dicho nutriente.

Hay un aparente efecto positivo en el tratamiento de la hipotiroxinemia materna con levotiroxina cuando la administración tiene lugar en las primeras semanas de embarazo.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

### Referencias Bibliográficas

1. Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Rey FE, de Escobar GM. Iodine supplementation during pregnancy: A public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 338-43.
2. Dunn J. Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1332-5.
3. De Benoist B, Andersson M, Egli IM, El Bahi T, Allen H, editors. Iodine status worldwide WHO global database on iodine deficiency. Ginebra: World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development; 2004.
4. De Benoist B, McLean E, Anderson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 195-202.
5. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376-408.
6. Andersen SL, Laurberg P. Iodine Supplementation in Pregnancy and the Dilemma of Ambiguous Recommendations. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 35-43.
7. Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin* 2015; 145: 344-49.
8. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 25-37.
9. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, María J et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* 2012; 59: 547-60.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Enfermedad tiroidea y gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2015; 58: 101-11.
11. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
12. Torres MT, Francés L, Vila L, Manresa JM, Falguera G, Prieto G, et al. Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 249.
13. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-19.
14. Caron P. Neurocognitive outcomes of children secondary to mild iodine deficiency in pregnant women. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76: 248-52.
15. Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:117-23.
16. Lazarus J, Brown R, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association Guidelines for the Manage-

- ment of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
17. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine Disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 21-38.
  18. Skeaff S. Iodine deficiency in pregnancy: The effect on Neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011; 3: 265-73.
  19. Williams GR. Neurodevelopmental and Neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784-94.
  20. Zhou S, Anderson A, Gibson R, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1241-54.
  21. Porterfield SP. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
  22. Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula Abierta* 2010; 38: 53-63.
  23. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 174- 83.
  24. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: Psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 227-39.
  25. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-55.
  26. Pop VJ, Brouwers E, Vader H, Vulsma T, van Baar A, de Vijlder J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282-88.
  27. 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.
  28. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161-7.
  29. Kasatkina ÉP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol* 2006; 36: 619-24.
  30. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-19.
  31. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 72: 825-9.
  32. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-34.
  33. Costeira M, Oliveira P, Santos N, Ares S, Saenz-Rico B, de Escobar G, et al. Psychomotor Development of Children from an Iodine-Deficient Region. *J Pediatr* 2011; 159: 447-53.
  34. Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Holland N, Johnson C, Eskenazi, B. Maternal Thyroid Function during the Second Half of Pregnancy and Child Neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 Months of Age. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 1-13.
  35. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 22-8.
  36. Suárez-Rodríguez M, Azcona-San Julián C, Alzina de Aguilar V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Int J Dev Neurosci* 2012; 30: 435-8.
  37. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornis J, Garcia-Esteban R, et al.

- Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology* 2013; 24: 150-7.
38. Finken MJ, van Eijsden M, Loomans EM, Vrijkotte TG, Rotteveel J. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1417-26.
  39. Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC et al. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: Nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2383-90.
  40. Grau G, Aguayo A, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Miranda G, et al. Normal intellectual development in children born from women with hypothyroxinemia during their pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 31: 18-24.
  41. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid* 2015; 25: 1363-74.
  42. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 35-43.
  43. Muñoz M. Hypothyroxinemia in Pregnancy is Related with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *InTech*. 2012 Feb: 57-68.
  44. Román GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, de Rijke YB, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol* 2013; 74: 733-42.
  45. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 838-45.
  46. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomaki S, McKeague IW, Brown AS. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 962-70.
  47. Oostenbroek M, Kersten R, Tros B, Kunst A, Vrijkotte T, Finken M. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy and problem behavior in 5-year-old offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 81: 29-35.
  48. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Altern Med Rev* 2008; 13: 116-27.
  49. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3234-41.
  50. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 762-8.
  51. Moleti M, Trimarchi F, Tortorella G, Candia Longo A, Giorgianni G, Sturniolo G, et al. Effects of Maternal Iodine Nutrition and Thyroid Status on Cognitive Development in Offspring: A Pilot Study. *Thyroid* 2016; 26: 296-305.
  52. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, López-Ojeda J, Pacheco M, González-Romero S, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, García-Fuentes E. Iodine intakes of 100-300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr* 2011; 105: 1783-1790.
  53. García-Fuentes E, Gallo M, García L, Prieto S, Alcaide-Torres J, Santiago P, Velasco I, Soriguer F. Amniotic fluid iodine concentrations do not vary in pregnant women with varying iodine intake. *Br J Nutr* 2008; 99: 1178-1181.
  54. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, Berrío M, Gutiérrez-Repiso C, Carreira M, Moreno A, García-Fuentes E, Soriguer F. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr* 2013; 110: 831-839.
  55. Abalovich MS. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2003; 40: 23-31.
  56. Epstein FH, Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-78.

57. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376: 815-25.
58. Bergoglio LM, Mestman JH. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Acta Bioquim Clin L* 2006; 40: 399-418.
59. Negro R, Soldin O, Obregon MJ, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract* 2011; 17: 422-9.
60. Moog N, Entringer S, Heim C, Wadhwa P, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* 2017; 342: 68-100.
61. Murray L, Fiori-Cowley A, Hooper R, Cooper P. The impact of postnatal depression and associated adversity on early mother-infant interactions and later infant outcome. *Child Dev* 1996; 67: 2512-26.
62. Samadi ASJ, Rovet JF. Children born to women with hypothyroidism during pregnancy show abnormal corpus callosum development. *Thyroid* 2013; 23: 115-21.
63. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco J, del Carmen Arufe M, Escobar del Rey F, Berbel P. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-82.
64. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. The neuropathology of autism: Defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 755-70.
65. Alvarez-Dolado M, Ruiz M, Del Río JA, Alcántara S, Burgaya F, Sheldon M et al. Thyroid Hormone Regulates reelin and dab1 Expression During Brain Development. *J Neurosci* 1999; 19: 6979-93.
66. Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 151-62.
67. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606-11.
68. Velasco I, Martín J, Gallego M, Gutiérrez-Repiso C, Santiago P, López-Siguero JP, Mesa EG, Peral JH, Pérez V, García-Fuentes E, Soriguer F. Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake. *Thyroid* 2013; 23: 1619-1626.
69. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Working Group on Disorders Related to Iodine Deficiency and Thyroid Dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 27-34.
70. Velasco I, Santiago P, Anarte MT, Soriguer F. Safety of iodine supplementation during pregnancy in mild-to-moderate iodine deficient areas. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 565-566.