

3. Consecuencias de la deprivación de iodo y hormonas tiroideas

GABRIELA MORREALE DE ESCOBAR

Instituto Investigaciones Biomédicas, Madrid (IIBM, CSIC-UAM)
y Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN)
y Ciber de Enfermedades Raras, ISCIII, Spain.

Académica de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina.
Doctor en Medicina, Honoris Causa, por la Universidad de Alcalá

MARÍA JESÚS OBREGÓN

Instituto Investigaciones Biomédicas, Madrid (IIBM, CSIC-UAM)
y Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN)
y Ciber de Enfermedades Raras, ISCIII, Spain.

Profesora de Investigación del CSIC

RESUMEN

El iodo es un micro-nutriente esencial para la vida y para la síntesis de las hormonas tiroideas. La deficiencia de iodo durante las etapas más tempranas de la gestación y del desarrollo del cerebro produce cretinismo neurológico. Durante la gestación, la tiroxina (T4) materna es transferida al feto a través de la placenta y tiene un papel neuroprotector. La T4 libre en los fluidos fetales aumenta en paralelo a la tiroxina materna, y es por ello que la normalización de la tiroxinemia materna juega un papel fundamental en la protección del cerebro del feto. La 3', 5, 3-triiodotironina (T3) del cerebro fetal se produce exclusivamente a partir de T4, por la iodotironina-desiodasa D2 y alcanza valores cercanos a los adultos ya en la mitad de la gestación. Está, además, ligada a los receptores nucleares. Las desiodasas tienen un patrón distinto espacio-temporal en las distintas áreas del cerebro.

En estudios en ratas, la hipotiroxinemia materna, incluso en periodos muy breves, altera irreversiblemente el patrón de desarrollo cerebral de los fetos, y se han podido identificar cuales son los periodos de acción de las hormonas tiroideas en los cuales su ausencia produce estos daños irreversibles. Es por ello que el tratamiento de la hipotiroxinemia materna debe establecerse en periodos muy tempranos de la gestación; en el caso de que sea la deficiencia de iodo la causa de la hipotiroxinemia materna debe corregirse con la administración de iodo a las gestantes. Otro problema es el de los prematuros, en los que al nacer se interrumpe la transferencia materna de T4.

SUMMARY

Iodine is a micronutrient essential for life and for the synthesis of thyroid hormones. When iodine deficiency is present during the earlier stages of pregnancy and early brain development leads to neurological cretinism. Throughout gestation, the maternal thyroxine (T4) is transferred to the fetus through the placenta and has a neuroprotective role. The free T4 in the fetal fluids increases in parallel to the maternal T4, and therefore a normal maternal thyroxinemia is of utmost importance for the protection of the fetal brain. In the fetal brain, the 3', 5, 3-triiodothyronine (T3) is generated only from T4, via the iodothyronine deiodinase D2, and reaches almost adult levels by mid-gestation. In addition, it is bound to nuclear receptors. The deiodinases have a different spatial and temporal pattern in the different areas of the fetal brain.

Studies in rats have shown that even a brief period of maternal hypothyroxinemia early in gestation, disrupts irreversibly the pattern of fetal neurodevelopment and it was possible to identify which are the critical periods for thyroid hormone action, in which its absence leads to irreversible brain damage. Therefore, the treatment to prevent maternal hypothyroxinemia should be established during the earlier periods of pregnancy; if the iodine deficiency is the cause of the maternal hypothyroxinemia, it should be corrected by iodine administration to the mothers. Another problem is that of the premature babies, in which birth interrupts the maternal transfer of T4.

INTRODUCCIÓN

Muchas de las patologías adultas que conocemos derivan de desequilibrios, daños o agresiones que ocurren durante el desarrollo del feto. Además de las va-

riantes a nivel genético o polimorfismos que determinan nuestra predisposición a padecer determinadas enfermedades, como la diabetes, existen efectos causados por la nutrición, la dieta o determinados componentes de ella, como el yodo, o productos químicos como los contaminantes ambientales, que afectan al desarrollo fetal o a la función que las hormonas juegan durante dicho desarrollo.

En este capítulo hablaremos de las hormonas tiroideas y de su influencia durante el desarrollo del cerebro fetal, analizando los cambios regulados por dichas hormonas durante el desarrollo del feto, así como la influencia de la función tiroidea materna para un correcto desarrollo del cerebro fetal. Se hará especial énfasis en la situación de deficiencia de yodo, un micro-nutriente de la dieta que es esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas.

Las acciones de las hormonas tiroideas son muy amplias y regulan el desarrollo de muchos sistemas fisiológicos y numerosos procesos metabólicos. Sus acciones son especialmente importantes durante el desarrollo. Una de las acciones mejor estudiadas de las hormonas tiroideas es la regulación de la metamorfosis de los anfibios donde modulan la reabsorción de la cola y crecimiento de las extremidades (1, 2). En mamíferos las hormonas tiroideas regulan el crecimiento y la maduración de muchos órganos y tejidos durante la vida fetal y neonatal, así como la maduración de ciertos órganos específicos como la cóclea (3) o de regiones específicas de la retina (4, 5). Sin embargo, sus acciones sobre el cerebro en desarrollo son importantísimas ya que si la deficiencia de hormonas tiroideas, y específicamente de tiroxina, ocurre muy tempranamente en la gestación el daño cerebral puede ser irreversible (6, 7).

En primer lugar hablaremos del yodo, como nutriente esencial y un derecho fundamental para todo niño y toda madre gestante. Luego analizaremos el desarrollo y ontogénesis del tiroides fetal y de los sistemas que regulan la producción de hormonas tiroideas en los tejidos fetales y cómo la deficiencia de yodo afecta a estos sistemas y al cerebro fetal. Posteriormente analizaremos la influencia de la transferencia materna de hormonas tiroideas para el correcto desarrollo del cerebro fetal. Todo ello en referencia a modelos experimentales y, sobre todo, a lo que ocurre en humanos.

IMPORTANCIA DE UNA INGESTA ADECUADA DE IODO

El yodo es un micronutriente esencial indispensable para la vida de muchos vertebrados, incluido el hombre. Su importancia se debe a que es indispensable para la síntesis de las dos hormonas iodadas del tiroides, la tetraiodotironina o

tiroxina (T4) y la 3',3,5-triiodotironina (T3), que contienen 4 y 3 átomos de yodo, respectivamente. Estas hormonas iodadas son indispensables a lo largo de la vida. El yodo proviene de los alimentos y del agua de bebida y su abundancia varía mucho según la procedencia geográfica de los alimentos. En grandes áreas de España los suelos son de un origen geológico muy antiguo y contienen poco yodo, dando lugar a la producción de alimentos con bajo contenido en yodo. El mar y los animales y plantas marinas son la gran fuente de yodo para la humanidad.

Durante la segunda mitad del siglo XX, se ha ido acumulando evidencia sobre la extensión e importancia de la carencia de yodo, de modo que en 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que:

«La deficiencia de yodo es, mundialmente y después de la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible.»

Se estimaba entonces que unos 1.600 millones de personas vivían en riesgo de padecer las consecuencias mentales y neurológicas de la deficiencia de yodo (8, 9). Esta declaración resaltaba la asociación entre deficiencia de yodo y retraso mental. Como consecuencia de la enorme extensión del problema y de sus efectos negativos sobre el cerebro en desarrollo, la ingestión de una cantidad adecuada de yodo se ha incluido entre los Derechos de la Infancia. Desde 1990 se puede proclamar que:

- 1) *«Todo niño(a) tiene derecho a un aporte adecuado de yodo para asegurar su desarrollo normal»* y
- 2) *«Toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que sus hijos(as) alcancen su desarrollo mental potencial óptimo».*

Los Estados firmantes de estos acuerdos se comprometieron a eliminar la deficiencia de Yodo para el año 2000 y desde entonces se han realizado grandes progresos en muchas partes del mundo, pero Europa está actualmente a la zaga en el cumplimiento de los compromisos adquiridos, por lo que se siguen conculcando estos derechos humanos básicos, y en la cumbre mundial de 2002 fue necesario extender la moratoria hasta el 2005. España sigue sin cumplir con este compromiso, adquirido ya formalmente desde hace unos 20 años. Por lo que respecta al derecho humano 2), enunciado arriba, podemos parafrasearle diciendo que:

- 2) *«Toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que su producción de T4, y la de su feto y neonato sean suficientes para que alcancen su desarrollo mental potencial óptimo».*

Más adelante, explicaremos la importancia de un aporte adecuado de iodo para el niño, el feto y su madre así como las consecuencias de una dieta baja en iodo para el cerebro en desarrollo.

ONTOGÉNESIS DEL SISTEMA TIROIDEO DURANTE LA VIDA FETAL

La glándula tiroides se desarrolla durante el periodo fetal y perinatal y es la glándula que aparece más tempranamente. Los tirocitos son la unidad funcional de la glándula tiroides y forman los folículos tiroideos. Los tirocitos derivan del endodermo en la base de la faringe, formando un abultamiento que está en contacto con el corazón, ya visible en humanos en el día 16 de gestación (E16). Entre la 3.^a y la 7.^a semana de gestación el tiroides migra caudalmente descendiendo hasta su localización definitiva y formándose los dos lóbulos tiroideos. Tras la migración, el tiroides alcanza su localización anatómica definitiva entre los días E40-E50, pesando entonces 1-2 miligramos. La mayoría de las ectopias o agenesias tiroideas tienen su origen durante este primer periodo de morfogénesis y muchas de ellas se deben a errores o mutaciones en los factores de transcripción tiroideos o de otros genes implicados en el desarrollo temprano de la glándula (10). La diferenciación histológica de los tirocitos y la formación del folículo se acompaña de una aparición progresiva de proteínas tiroideas específicas: la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea, el transportador de sodio/iodo (NIS) y el receptor de TSH, todas ellas necesarias para la síntesis y secreción de T4 y T3 por el tiroides. La tiroglobulina se detecta muy tempranamente, en la semana 5.^a de gestación, antes de que la glándula alcance su posición final. Sin embargo, la síntesis y secreción tiroidea se cree que es mínima casi hasta la mitad de la gestación (semanas 18-20 del feto humano), coincidiendo con el pleno desarrollo del sistema vascular porta hipofisario y la regulación por TSH (thyroid-stimulating-hormone, hormona estimulante del tiroides). La TSH es el principal regulador fisiológico de la actividad del tiroides, pero además existen mecanismos autorreguladores independientes en la glándula tiroides que juegan un papel importante en la adaptación a las fluctuaciones en la disponibilidad de iodo.

Por razones obvias, los estudios realizados en fetos humanos son muy escasos y casi toda nuestra información sobre el papel de las hormonas tiroideas durante la vida fetal proviene de estudios experimentales realizados en ratas donde la secreción tiroidea comienza el día 17.5-18 de gestación (E17.5-E18).

Plasma y cerebro fetal

Cerebro fetal en LID

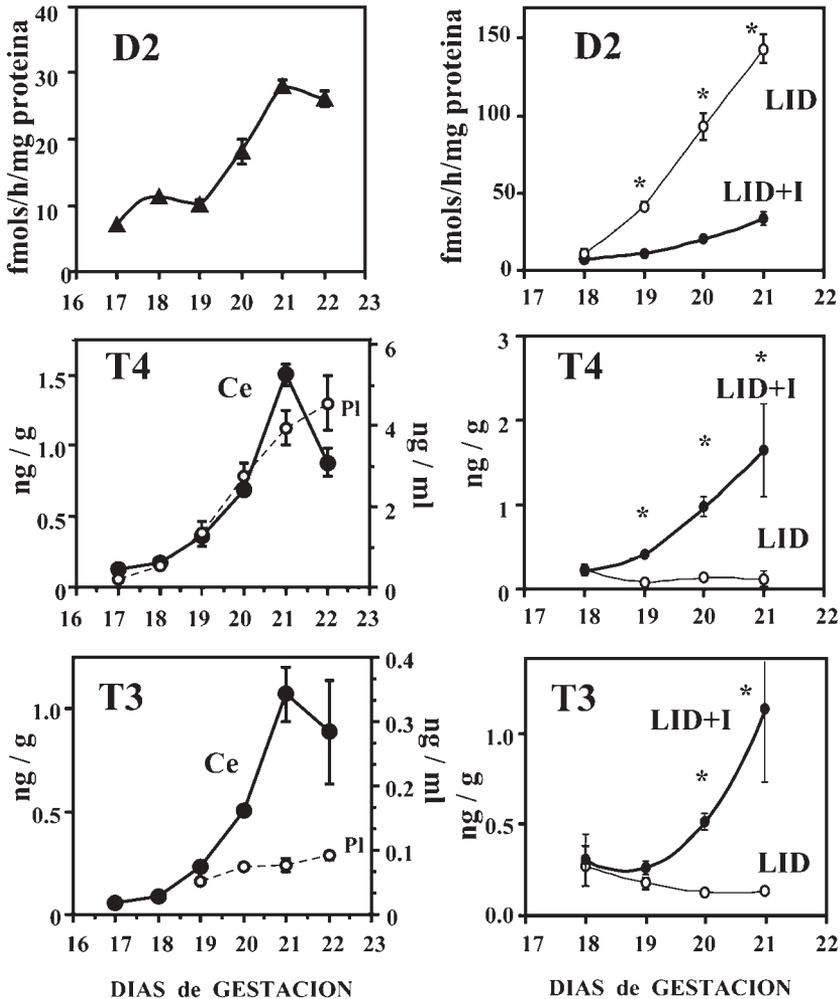


FIGURA 1. Izquierda. Se representan las actividades D2 y las concentraciones de T4 y T3 en cerebros (Ce) de fetos de rata entre el inicio de la función tiroidea fetal (día 17) hasta el día del nacimiento (día 22). Se observa el rápido incremento de todos los parámetros medidos en Ce fetal durante este periodo. También se representan las concentraciones de T4 y T3 en plasma (Pl) en los mismos fetos y la misma edad de gestación, observándose la diferencia entre el rápido aumento de T3 en Ce y la T3 en Pl fetal, que casi no aumenta (13). Derecha. Se representa lo que ocurre en las actividades desiodasa D2 y concentraciones de T4 y T3 en cerebros fetales en la misma edad gestacional (18-21 días de gestación) procedentes de madres alimentadas con una dieta deficiente en yodo (LID, low iodine diet) frente a la misma dieta suplementada con cantidades fisiológicas de Ioduro (LID+I). Se observa el enorme aumento de la D2 en cerebro fetal en condiciones de deficiencia de yodo, mientras que la T4 y T3 en el Cerebro fetal no aumentan. Son datos de Obregón y cols. (18).

Desde el día que comienza la secreción tiroidea (E17.5-E18) hasta el final de la gestación (E22) la tiroxina (T4) aumenta en el suero fetal unas 10 veces, siendo este periodo comparable al principio del 3er trimestre de gestación humana. Ello es consecuencia del aumento exponencial de la síntesis y secreción de T4 (y también de T3) por el tiroides fetal (11). Durante todo este periodo la T3 en suero se mantiene a concentraciones muy bajas.

En casi todos los tejidos fetales hay un aumento de la T4 que es paralelo al aumento de la T4 plasmática (Fig. 1, panel izq. centro), mientras que las concentraciones de T3 varían mucho entre unos tejidos y otros (11). Por ejemplo, en hígado la T3 es tan baja como en plasma, mientras que en cerebro o en el tejido adiposo marrón, la T3 alcanza concentraciones similares a las del adulto (12). La T3 aumenta en cerebro unas 12 veces durante este periodo (13) (Fig. 1, panel izq. abajo), en contraste con la T3 en plasma que presenta niveles muy bajos. Ello sugiere que la T3 se requiere para el desarrollo y maduración de dichos tejidos (cerebro y tejido adiposo marrón) durante la vida fetal. La T3 de muchos de estos tejidos se produce gracias al aumento ontogénico de las actividades 5' Desiodasas, D1 y D2. La D2 en cerebro (Fig. 1, panel izq. arriba) (13) y tejido adiposo marrón fetales, que producen T3 para las necesidades locales y la D1 en pulmón. Todo ello nos está indicando que la necesidad de hormonas tiroideas en el feto responde a necesidades muy concretas en determinados tejidos y áreas específicas de modo que se alcancen las concentraciones de T3 apropiadas en el momento preciso y en cada tejido o localización específica. Como veremos más adelante el cerebro fetal necesita T4 para la producción de T3 cerebral, siendo irrelevantes los aumentos de T3 plasmática (14). Es esta una característica del cerebro fetal que hay que tener muy en cuenta, procurando la normalización de la T4, ya que es ésta la fuente de producción de T3 en el cerebro fetal.

Además, durante la vida fetal existen actividades muy altas de la desiodasa llamada D3, que desioda la T3 y T4 en posición interna, produciendo compuestos inactivos (rT3 y 3',3-T2). Esta desiodasa es fundamental durante la vida fetal y se induce en los procesos biológicos que cursan con una alta proliferación (15) o en procesos patológicos donde la T3 es baja. El nivel de la desiodasa D3 es muy alto en la placenta, útero y membranas fetales (16, 17) y se cree que actúa como una barrera protegiendo al feto de las altas concentraciones maternas de hormonas tiroideas, tal y como se expondrá más adelante en este capítulo.

Es muy interesante la necesidad de las hormonas tiroideas en regiones específicas y muy localizadas, por ejemplo, en el ratón la D2 alcanza un valor má-

ximo en la cóclea, en el oído interno, justamente antes del comienzo de la audición (3), y se piensa que la T3 producida localmente está involucrada en la maduración de la función auditiva. En el cerebro de la rata la D2, y la T3 que se produce localmente, aumenta mucho en periodos importantes de la maduración de las neuronas y de la glía (18). También se ha encontrado una clara correlación entre la función visual (retina) y la función de los receptores nucleares de hormonas tiroideas (4, 5).

¿QUÉ OCURRE EN LA SITUACIÓN DE DEFICIENCIA DE IODO?

La deficiencia de iodo es altamente variable y existen grados de deficiencia leve, moderada y grave, con toda una gradación en cuanto a los niveles de iodo. Cuando la cantidad de iodo ingerida en la dieta disminuye, existen potentes mecanismos adaptativos del tiroides para paliar dicha deficiencia, que son activos en el animal adulto, aunque algunos de ellos son ya activos (aunque no completamente) durante el periodo fetal. Aumenta la captación de iodo (aumenta NIS, también en el tiroides fetal, (19)) y el flujo sanguíneo, así como el peso y el tamaño de la glándula, y se produce bocio (20). La tiroglobulina se especializa produciendo más T3, respecto a T4, es decir hay una «síntesis preferente» de T3 por el tiroides y también una secreción preferente de T3, respecto a T4, aumentando la cantidad de T3 sintetizada y liberada por el tiroides (20-22). Todo ello mantiene la T3 plasmática en niveles normales y la TSH no aumenta. Sin embargo, esto se produce a costa de la T4, que disminuye, apareciendo una situación de hipotiroxinemia. Por tanto en la deficiencia de iodo, la T3 plasmática es normal, o incluso aumentada, y la TSH es normal mientras que la T4 en plasma disminuye, tanto más cuanto mayor sea el grado de deficiencia de iodo.

Cuando esto ocurre durante la gestación, se siguen unas consecuencias muy negativas para el desarrollo cerebral del feto. En primer lugar, los requerimientos de iodo de la madre gestante aumentan durante la gestación desde 175 μg a 250 μg de iodo durante la gestación. Por otro lado, los mecanismos de producción de T3 por feto, tanto a nivel del tiroides como de los tejidos periféricos, no han alcanzado su plena madurez y el cerebro del feto requiere T4 para la producción de T3 (13, 18). Esta T4 en parte proviene de la madre, como veremos más adelante y si la deficiencia de iodo produce hipotiroxinemia materna, la producción de T3 por el tiroides se ve afectada. En la Fig. 1, paneles dcha. vemos lo que ocurre en el cerebro fetal en condiciones de deficiencia de iodo frente a una dieta rica en iodo: hay un rápido au-

mento de la desiodasa D2 que se suma al aumento ontogénico de D2 que tiene lugar en este periodo. En condiciones de deficiencia de iodo, la T4 no aumenta en cerebro debido a la baja T4 plasmática y la T3 del cerebro fetal es muy baja, a pesar del gran aumento de la D2 y de que en este periodo debería de aumentar. Al final de este capítulo, veremos modelos experimentales que analizan las consecuencias de la deficiencia de iodo y de la hipotiroxemia materna sobre el cerebro fetal en desarrollo, ilustrando la importancia de la T3, generada localmente a partir de T4, para el desarrollo del cerebro fetal.

La deficiencia de iodo muy grave se acompaña de consecuencias irreversibles y muy negativas para el feto, como un aumento de abortos espontáneos y el nacimiento de cretinos neurológicos. Varios signos clínicos nos indican que el daño cerebral se ha producido muy tempranamente durante el desarrollo del feto, como son su sordera bilateral, estrabismo, diplegia o tetraplegia espástica. Su función tiroidea postnatal es igual a la de otros habitantes de la misma zona con deficiencia marcada de iodo, y su maduración ósea, estatura y desarrollo somático también lo son, no siendo hipotiroideos clínicos o subclínicos, ya que su T3 circulante es normal. Sólo se afectó el desarrollo inicial de su cerebro, porque éste depende de la T3 generada localmente a partir de T4 que llegó al cerebro, muy baja por la hipotiroxinemia materna.

LA INFLUENCIA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN

La deficiencia de hormonas tiroideas durante la vida fetal conduce a un daño cerebral irreversible (6, 23). Los estudios epidemiológicos en áreas de deficiencia muy marcada de iodo indicaban que las hormonas tiroideas maternas están involucradas en el desarrollo del cerebro fetal, y de hecho la gravedad de los daños neurológicos encontrados en la población estaba relacionada con el mayor o menor grado de hipotiroxinemia materna y con el periodo de la gestación en el que comenzaba dicha deficiencia: sólo se podía prevenir el daño neurológico en la prole cuando la hipotiroxinemia materna se corregía con un aporte adecuado de iodo desde los primeros meses de la gestación (24, 25).

Sin embargo estas ideas eran difíciles de conciliar con el éxito obtenido en los programas de detección de hipotiroideos congénitos, y su buena respuesta al ser tratados con tiroxina (T4) inmediatamente tras el nacimiento, evi-

tándose con ello déficit importantes del sistema nervioso central (SNC). Estos hechos condujeron a la idea, de que las hormonas tiroideas no son necesarias para el desarrollo del cerebro durante la vida fetal. Además, se tenía la idea de que la placenta humana es impermeable a las hormonas tiroideas, actuando como una barrera para proteger al feto del exceso de hormonas tiroideas maternas y por ello el feto se desarrollaría en ausencia de hormonas tiroideas. Nada más lejos de la realidad. Estas ideas no tienen en cuenta el papel importantísimo y protector de la transferencia de hormonas tiroideas de la madre al feto, especialmente de T4, y de las consecuencias dañinas de la hipotiroxinemia materna.

Transferencia materna de hormonas tiroideas, en modelos experimentales

Nos vamos a referir en primer lugar a los experimentos realizados en animales de experimentación que han aclarado algunos puntos cruciales.

El primer hallazgo es que, muy tempranamente y antes de que comience la función tiroidea fetal, encontramos T4 y T3 de origen materno en los embriones y tejidos fetales, incluyendo el cerebro fetal (26, 27). Su procedencia es materna ya que ambas hormonas quedan en niveles indetectables en fetos de madres tiroidectomizadas o hipotiroideas. Los receptores de hormonas tiroideas están también presentes muy tempranamente en el cerebro fetal, antes de que empiece la secreción de hormonas por la glándula fetal (28, 29).

Después del inicio de la función tiroidea fetal, la transferencia materna de hormonas tiroideas continúa hasta el nacimiento (30), y constituye una importante proporción de las hormonas de las que dispone el feto. En el caso de que el tiroides fetal fallase, la cantidad de T4 materna que llega al cerebro fetal es capaz de prevenir «selectivamente» la deficiencia de T3 en el cerebro fetal de la rata (14). Esto ocurre gracias a la desiodasa D2, que produce T3 localmente en el cerebro fetal. Esto ocurre aun cuando la TSH esté elevada. Además, la T4 y T3 no son equivalentes para el cerebro fetal, ya que la T3 debe de ser generada localmente a partir de T4 y no aumenta aunque se eleven los niveles circulantes de T3 (14). Si la madre es hipotiroxinémica, el cerebro del feto es deficiente en T3 por no producirse localmente suficiente T3, aun cuando la T3 plasmática de la madre y el feto sean normales o altas. Esto es lo que ocurre durante la deficiencia de yodo (18). Además el cerebro fetal está protegido contra un exceso de T4 materna, manteniendo estables las concentraciones de T3 en el cerebro fetal en un ran-

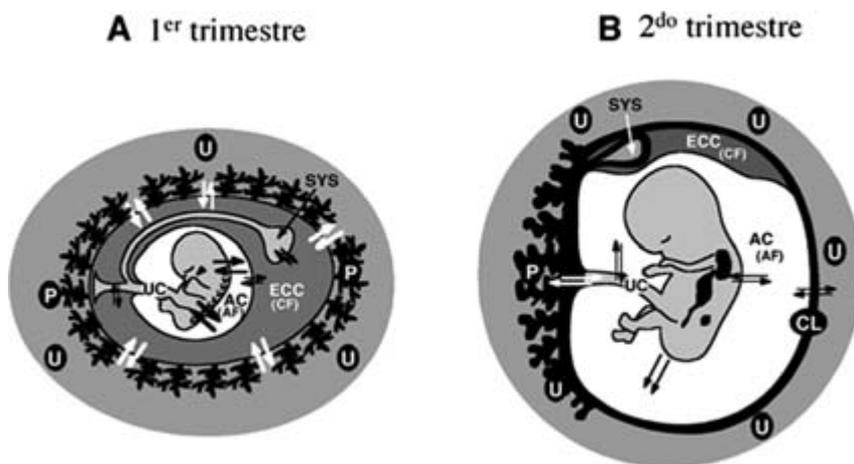


FIGURA 2. Representación de la unidad materno-fetal durante los dos primeros trimestres, A y B. A) El feto está rodeado por dos cavidades separadas entre sí por una membrana. La cavidad más interna contiene al feto y es la cavidad amniótica (AC, amniotic cavity) que está rellena de líquido amniótico (AF, amniotic fluid). La cavidad más externa es la celómica (ECC, exocoelomic cavity), que separa al feto y a la cavidad amniótica de la placenta (P) y útero (U). Contiene el saco vitelino (SYS, secondary yolk sac), que está conectado directamente con el cordón umbilical (UC) y desde allí con el tracto digestivo y la circulación del feto. El ECC tiene una importante función durante esta fase del desarrollo ya que contiene un líquido (CF, coelomic fluid) que es un ultrafiltrado del suero materno que contiene además componentes específicos producidos por P y SYS. Este líquido es una extensión líquida fisiológica de esta P primitiva y actúa de reservorio de los nutrientes que necesita el feto (31, 32). La membrana que separa al líquido celómico del amniótico es permeable y constituye otra vía de acceso de los componentes del líquido celómico para el feto, mayormente por la piel. Pero además la cavidad amniótica recibe los productos de desecho fetal. B) Hacia el final del primer trimestre y el principio del segundo tienen lugar cambios muy importantes y comienza una segunda modalidad de transferencia materno-fetal. El saco vitelino SYS y dos tercios de la P primitiva degeneran, y la cavidad celómica y líquido celómico contenido en ella van siendo obliterados por el tamaño creciente de la cavidad amniótica y el líquido que contiene. Estos importantes cambios anatómicos modifican de forma sustancial al intercambio materno-fetal. A partir de este momento se establece una conexión más directa entre la P y la circulación sanguínea, que se establece por el cordón umbilical. Los nutrientes maternos, incluidas las hormonas tiroideas, se transfieren directamente de la P a la circulación fetal. La cavidad amniótica recibe la orina fetal y los productos de desecho metabólico del feto.

go muy amplio de concentraciones de T4, de forma que un exceso de T4 es menos dañino para el cerebro fetal que la hipotiroxinemia. Todo ello explica porque los niños con hipotiroidismo congénito tratados tempranamente con T4 no muestran signos de daños neurológicos graves. Casi todos estos niños tienen una madre con niveles normales de T4 que les suministra suficiente T4 como para proteger el cerebro a lo largo de la gestación y el cerebro fetal no sufre daños mayores antes del nacimiento.

Además explica el daño irreversible que sufre el cerebro cuando la madre proporciona una cantidad insuficiente de T4 en los primeros estadios de la gestación, cuando la madre es la única fuente de T4 para el cerebro. Este es el caso de la deficiencia de iodo. El daño más grave ocurre cuando tanto la madre como el feto tienen la T4 baja a lo largo de la gestación.

Transferencia materno-fetal antes del comienzo de la función tiroidea fetal: durante la primera mitad de la gestación

Hacia 1990 se empezó a investigar la fisiología tiroidea del feto con técnicas que permitían obtener muestras de líquidos fetales sin interrupción de las conexiones vasculares materno-fetales, mediante punción guiada por ultrasonidos de las cavidades celómica, amniótica y sanguínea (Figura 2). Este fue un hito importante, que evitaba los cambios debidos al periodo variable que podía transcurrir entre la interrupción de las conexiones con la madre y la obtención de las muestras. Otro hito importante fue el desarrollo de métodos específicos para las determinaciones de concentraciones muy bajas de T4, T3 y rT3 en líquidos y tejidos fetales.

Los resultados más importantes fueron la demostración de que ya hay T4, T3 y rT3 en los líquidos celómico y amniótico obtenidos a las 5,8 semanas de edad post-menstrual (3,8 semanas post-concepción) (31). Predomina la T4 sobre la T3, con concentraciones más altas de rT3; esto último confirma la existencia de actividades elevadas de D3 en las estructuras feto-placentarias.

Todavía más importante fue el descubrimiento de que las concentraciones de T4 en líquido celómico (Figura 3.A) y en plasma fetal dependen directamente de la tiroxinemia materna, incluso dentro del rango normal. Las concentraciones de T4 en líquidos embrionarios y fetales son unas 100 veces inferiores a las que hay en la circulación materna, y las de T3 unas 10 veces inferiores a las de T4. Inicialmente se dudó que unas concentraciones tan bajas pudiesen jugar algún papel biológico en los tejidos fetales. Pero cuando se midieron las concentraciones de T4 libre, que es la forma asequible a los tejidos fetales, se encontró que están en el mismo rango que las que se encuentran en adultos, incluidas las madres. La concentración de T3 libre, sin embargo, es muy baja. Estos hallazgos pusieron de manifiesto que, a pesar de la eficacia de la «barrera» placentaria, los tejidos fetales, incluido el cerebro, están expuestos a concentraciones de T4 libre que son biológicamente relevantes. Indican, además, que una «barrera» eficaz es absolutamente necesaria para evitar que la T4 y T3 libre que lleguen a los tejidos fetales sean excesivas y tóxicas (32).

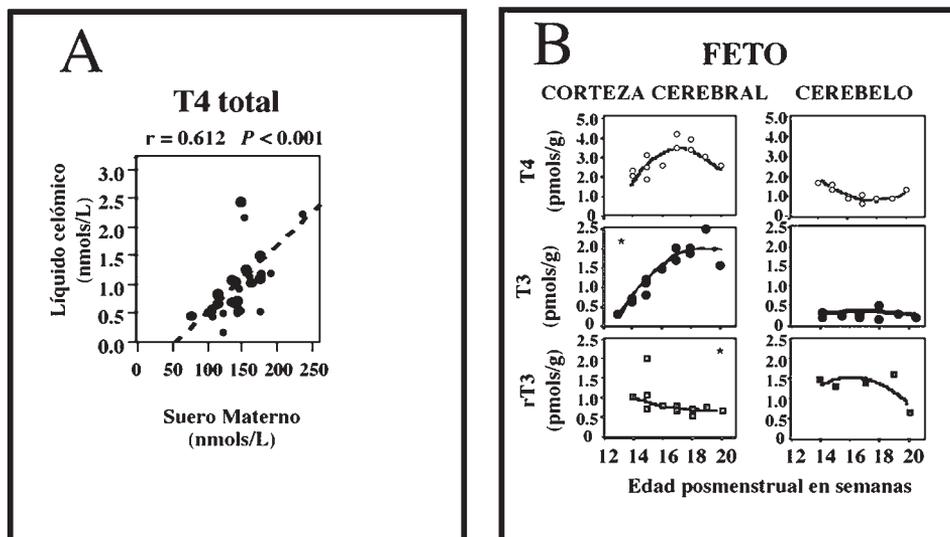


FIGURA 3. A. Datos que sustentan la estrecha relación entre la tiroxinemia materna y el contenido de T4 en líquido celómico, y la utilización de la T4 materna como fuente principal de la T3 que se observa en la corteza cerebral (B) durante la primera mitad de la gestación. Todas las madres se habían considerado como mujeres eutiroides, puesto que tenían concentraciones de T4 sérica que están dentro del rango normal para adultos, no habiendo ninguna con valores elevados de TSH. Incluso dentro de este rango normal, la concentración de T4 que se encuentra en el líquido celómico que circunda al saco vitelino y puede ser accesible para los tejidos fetales depende de la que circula en la sangre de la madre. B. Cambios ontogénicos en las concentraciones de T4, T3 y rT3 en el cerebro fetal humano en la corteza cerebral y el cerebelo desde la semana 13 de gestación hasta la mitad de la gestación. Durante este periodo la T4 en el suero fetal aumenta unas 5 veces mientras la T3 circulante es muy baja. Los datos están tomados de Kester y cols (33). Durante el primer trimestre se observa un rápido aumento de la concentración de T3 en la corteza cerebral, hasta niveles encontrados en el adulto, a pesar de que las concentraciones de T3 en el líquido celómico y en el suero fetal sean bajísimas. La T3 se ha generado localmente a partir de la T4 que ha llegado a la corteza -de origen materno- y la acción de la desiodasa D2, cuyas actividades son comparables a las observadas en el cerebro adulto. No ocurre así en otras áreas, como el cerebelo, donde predominan altas actividades de D3 hasta que, al final del embarazo y en el periodo perinatal, el cerebelo va necesitando T3 para su diferenciación.

La alta proporción de la T4 total en los fluidos fetales que se encuentra como T4 libre se debe a que las concentraciones de proteínas de alta afinidad para unir T4 son muy bajas. Las proteínas transportadoras de los fluidos fetales son diferentes a las que circulan en la sangre de adultos, y están en concentraciones mucho más bajas. Su concentración va cambiando durante el desarrollo de forma programada ontogénicamente y es independiente del estado tiroideo materno. Como consecuencia, la T4 libre dependerá de la T4 libre o T4 total

que hay en la circulación materna, ya que la actividad de la D3 en la barrera placentaria también es independiente de la tiroxinemia materna.

En conclusión, durante la primera mitad del embarazo la T4 libre disponible para los tejidos embrionarios y fetales, cerebro incluido, depende de la T4 materna. Cuanto más baja sea la T4 materna, tanto mayor será la probabilidad de que el cerebro fetal no disponga de la T4 que necesita.

Las conclusiones anteriores se basan en la premisa de que la T4 libre encontrada en los fluidos fetales llegue al cerebro, generándose allí T3 por acción de la D2. Recientemente, hemos podido medir las concentraciones de T4, T3 y rT3, así como las actividades de la D2 y D3, en 8 áreas diferentes de cerebro de fetos humanos de 13-18 semanas de gestación (33). Se encontró que, a pesar de que las concentraciones de T4 libre y T3 libre en el suero fetal que llega a todas estas áreas sean las mismas, las concentraciones intracelulares de las iodotironinas siguen un patrón ontogénico diferente para cada una de ellas. Destaca el rápido aumento de la T3 en la corteza cerebral (Figura 3.B), en la que la D2 alcanza actividades comparables a las descritas en la corteza cerebral del adulto. Para la semana 18 la concentración de T3 es también semejante a la del adulto, a pesar de las concentraciones bajísimas de T3, total y libre, en el suero fetal. Estos datos refuerzan la hipótesis que la corteza cerebral necesita T3 durante la primera mitad de la gestación. Durante este periodo la actividad de la D3 es baja y como consecuencia también es baja la rT3. Contrasta con lo que está ocurriendo en otras áreas del cerebro, como, por ejemplo, el cerebelo. Durante el mismo periodo gestacional, las concentraciones de T4 y T3 permanecen bajas, y esto es atribuible a la gran actividad de la D3 en cerebelo. Posteriormente, disminuirá la actividad D3 e irá aumentando la concentración de T3. Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la T3 formada en diferentes áreas cerebrales se regula ontogénicamente por las actividades relativas de D2 y D3, de forma que las células no se vean expuestas a concentraciones excesivas de T3 antes de que sean necesarias para su diferenciación.

Aunque el cerebro está expuesto a concentraciones de T4 libre similares a las del adulto no quiere decir que se ejerzan efectos biológicos, ya que para ello se requiere la ocupancia por T3 de los receptores nucleares específicos para las hormonas tiroideas. Sin embargo, hay receptores nucleares para T3 en la corteza cerebral de fetos humanos de 8 semanas, la edad más temprana estudiada (28), y su cantidad total aumenta rápidamente entre las semanas 8-18. Aún más importante fue la demostración de que están parcialmente ocupados por T3, hallazgo que apoya fuertemente la idea de que ya se producen efectos biológicos

Corteza Somatosensorial E14

CA1 Hipocampo E17

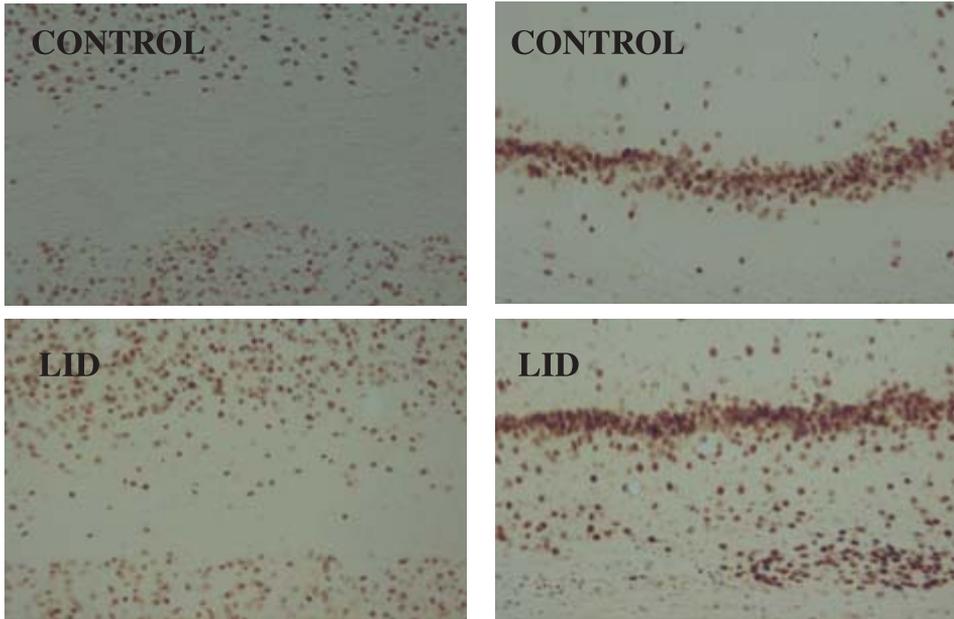


FIGURA 4. Microfotografías de secciones de la corteza somato-sensorial y del área CA1 del hipocampo de ratas de 40 días de edad, que muestran células BrdU+ positivas (BrdU administrado a E17-19) en animales controles (LID+I) y animales a dieta LID. Las células están localizadas en su mayoría en el stratum pyramidalis de la prole de ratas controles. En el panel inferior se muestra la gran cantidad de células BrdU+ heterotópicas, dispersadas fuera del stratum pyramidalis, correspondiente a animales nacidos de madres a LID. Los ejemplos muestran ratas inyectadas con BrdU en el día 14 (E14) y el ratas inyectadas en el día 17 (E17). Es de destacar que estos cambios son consecuencia inevitable de las alteraciones de migración de células que nacieron anteriormente, entre E12-15. Tomados del estudio de Lavado-Autric y colbs (35).

en genes sensibles a la hormona tiroidea. Más recientemente se han caracterizado en la corteza cerebral de fetos humanos los perfiles ontogénicos de las diferentes isoformas de los receptores de hormona tiroidea (29).

Existen, por tanto, todas las condiciones para que la T4 materna transferida a los fluidos fetales sea el sustrato que, por mediación de la D2, genere la T3 de la corteza cerebral que, al unirse al receptor, desencadena un efecto biológico. De acuerdo con esta hipótesis, una hipotiroxinemia materna, sean cuales sean las concentraciones de T3 y de TSH, es potencialmente dañina para el desarrollo de la corteza cerebral durante la primera mitad del embarazo. Por obvias restricciones éticas, no

es posible obtener evidencia directa en humanos. Pero trabajos recientes en modelos experimentales lo demuestran claramente (34, 35). Incluso un periodo breve de hipotiroxinemia materna moderada al comienzo de la neurogénesis, que en el hombre comienza en el primer trimestre, interfiere con la migración de neuronas hacia las capas de la corteza que les corresponde e interfiere con la citoarquitectura del hipocampo (Figura 4). Estas alteraciones son irreversibles y sólo se pueden prevenir mediante medidas que eviten la hipotiroxinemia materna durante esta fase del desarrollo (34).

Resumen de los hallazgos principales durante la primera mitad del embarazo:

- La T4 y T3 maternas llegan al feto y al cerebro fetal.
- En la corteza cerebral hay receptores nucleares para la T3.
- Los receptores están ocupados por T3 y desencadenan efectos biológicos.
- La T3 de la corteza que se une a los receptores se ha formado exclusivamente y localmente a partir de la T4 que ha llegado a ella.
- La T4 que llega a la corteza cerebral depende directamente de la T4 materna.
- En caso de hipotiroxinemia materna, la T3 que se genera en el cerebro y que llega a los receptores puede ser insuficiente para el desarrollo óptimo de la corteza cerebral.

Transferencia materno-fetal después del comienzo de la función tiroidea fetal: desde la mitad de la gestación hasta el nacimiento

Los conocimientos actuales sobre la fisiología de hormonas tiroideas durante este periodo son más escasos que aquellos de la primera mitad del embarazo, ya que sólo pueden considerarse como fiables los que se han obtenido hace unos quince años por cordocentesis y cardiocentesis, sin interrupción de las conexiones vasculares entre la madre y el feto (36, 37). Todos los esquemas anteriores sobre los cambios de las concentraciones de T4, T4 libre, T3, T3 libre, rT3, TSH y otros parámetros séricos relacionados con la fisiología tiroidea fetal no se obtuvieron del feto *in utero*, sino de niños prematuros, nacidos a diferentes edades gestacionales. Lo mismo puede decirse de los datos de que disponemos hasta hoy sobre concentraciones de las iodotironinas, y actividad enzimática de sus desiodasas en tejidos fetales, ya que todas las muestras, incluidas las estudiadas más recientemente, no proceden de fetos *in utero*, sino de neonatos prematuros que

han fallecido a diferentes edades gestacionales y por diferentes causas. Por tanto es difícil poder dilucidar cuál sería el patrón ontogénico de los cambios de iodo-tironinas y desiodasas en diferentes tejidos, teniendo en cuenta la influencia que ha podido tener la patología causante de la muerte y su duración.

Efectivamente, con la obtención de muestras de sangre obtenidas *in vivo* no se confirmaron del todo los esquemas anteriores. Los más actuales, obtenidos de fetos *in utero* confirman que las concentraciones de T3 y T3 libre son muy bajas durante todo el embarazo, no llegando a valores comparables a los de la madre hasta varios días después del nacimiento. Las de T4 y T4 libre, sin embargo, aumentan rápidamente y alcanzan, e incluso exceden, a las concentraciones encontradas en la circulación materna durante la segunda mitad de la gestación. Contrariamente a lo que antes se propuso a partir de datos obtenidos de neonatos prematuros, durante el tercer trimestre no funciona el servomecanismo negativo entre T4 y TSH. Entre ambas hormonas hay una correlación directa hasta el momento del nacimiento, en vez de la inversa que era de esperar de estar funcionando el servomecanismo negativo hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Cuando se produce una interrupción prematura de las conexiones vasculares entre la madre y el feto, tal y como ocurre en neonatos pretérmino o prematuros, las concentraciones de T4, T4 libre y TSH son muy inferiores a las de los fetos de igual edad gestacional que siguen *in utero* (38). Esta observación confirma que la transferencia de T4 materna sigue contribuyendo en proporción muy importante a las cantidades de T4 y T4 libre disponibles para el feto mientras éste permanece *in utero*. 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 periodo de hipotiroxinemia neonatal, tanto más marcada cuanto más prematuro sea el nacimiento. Se ha identificado este periodo 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 las 28 semanas de gestación (39-41).

Los resultados que se acaban de resumir concordaban con la demostración que los niños con hipotiroidismo congénito siguen recibiendo T4 materna hasta el momento de su nacimiento. Vulsma y cols. (42) encontraron en neonatos con un defecto congénito por el cual su tiroides nunca va a poder secretar hormonas tiroideas, que las concentraciones de T4 en sangre de cordón variaban entre un 30-60 % de las encontradas en neonatos normales. A partir de dicho momento, disminuían rápidamente 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» utero-placentaria, la T4 materna sí contribuye de forma importante a

la economía tiroidea fetal hasta el nacimiento. Considerando, además, que al disminuir la T4 asequible al cerebro, aumenta en éste la actividad de la D2, es muy probable que en el hombre, al igual que en modelos experimentales (14), la cantidad de T4 transferida de la madre puede proteger al cerebro fetal del hipotiroidismo congénito de una deficiencia de T3. Esto explicaría los buenos resultados que se obtienen con la detección y terapia precoz de estos neonatos, ya que su cerebro no ha estado hipotiroideo durante la vida fetal, y no ha sufrido daño hasta que, con el nacimiento, se interrumpe la protección materna.

Resumen de los hallazgos correspondientes a la segunda mitad del embarazo

1. La transferencia de hormonas tiroideas de la madre al feto no se interrumpe cuando el tiroides fetal comienza a secretar sus propias hormonas iodadas.
2. La T4 materna sigue llegando al feto y contribuye en proporción importante a la T4 libre asequible al cerebro en desarrollo, hasta el nacimiento.
3. La T3 y T3 libre fetales se mantienen muy bajas hasta después del nacimiento, posiblemente por la elevada actividad D3 en los tejidos útero-placentarios y fetales.
4. La hipotiroxinemia materna durante la segunda mitad del embarazo es potencialmente peligrosa para el desarrollo del cerebro, puesto que incide negativamente sobre la T4 libre asequible al mismo, en un periodo en que la T4 secretada por el tiroides fetal es aún insuficiente para suplir sus propias necesidades.
5. Los efectos negativos de la hipotiroxinemia materna durante la segunda mitad de la gestación se hacen más graves si su causa —hipotiroidismo congénito, insuficiencia de iodo, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos anti-receptor de TSH, etc.— afecta también a la glándula fetal.

Razones experimentales para mantener una ingesta de iodo adecuada durante la gestación

Hay abundante evidencia epidemiológica para relacionar la deficiencia de iodo materna con déficits de desarrollo cognitivo y psicomotor de la prole, incluso en casos de deficiencias de iodo leves.

Esta evidencia, basada en estudios epidemiológicos, ha recibido muy recientemente una importante confirmación causal directa. Vermiglio y cols. (43) han llevado a cabo un estudio que permite relacionar la hipotiroxinemia materna en los diferentes trimestres del embarazo con el desarrollo del correspondiente hijo(a), seguido hasta los 10 años de edad. El desarrollo cognitivo se correlacionó significativamente con el grado de hipotiroxinemia materna durante la primera mitad de la gestación, pero no con hipotiroxinemias de aparición posterior. El hallazgo más importante, y totalmente imprevisto, fué que un 70 % de la prole de las madres con iododeficiencia leve presentaba déficit de atención con hiperactividad (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder), mientras que ésta no se diagnosticó en la prole de madres de una zona control sin deficiencia de iodo. La combinación de cociente cognitivo disminuido y ADHD influyen negativamente con la capacidad del niño(a) para hacer frente a los retos de una sociedad industrializada cada vez más competitiva.

Obviamente, razones éticas impiden obtener evidencia directa, en humanos, de una relación causal entre hipotiroxinemia materna durante la primera mitad de la gestación y alteraciones del desarrollo de la corteza cerebral. Para ello se ha recurrido a modelos experimentales en rata. En esta especie la función tiroidea fetal no comienza hasta E17.5-18, teniendo lugar el nacimiento a E22. Se han utilizado dos modelos experimentales diferentes (34, 35). En ambos casos las ratas preñadas recibieron bromo-deoxi-uridina (BrdU) durante tres días (E14-16 o E17-19), anteriores o muy al comienzo de la función tiroidea del feto. La BrdU se incorpora al núcleo durante la última fase S del ciclo celular de las células cerebrales del feto, justo antes de comenzar su migración hacia su localización definitiva. Se encontró que la hipotiroxinemia materna causaba una alteración irreversible de la migración radial de neuronas hacia las diferentes capas de la corteza cerebral y alteraciones de la citoarquitectura de la misma y del hipocampo (Figura 4). Una proporción importante de las células marcadas con BrdU se encontraron en localizaciones heterotópicas, disminuyendo la proporción de neuronas que alcanzaron las capas que les corresponden normalmente. Esto ocurre tanto en el caso de ratas hipotiroxinémicas por iodo-deficiencia, como en el caso de ratas moderadamente hipotiroxinémicas durante un periodo muy breve de la preñez, correspondiente a la primera mitad del embarazo humano. Las alteraciones de la migración y de la citoarquitectura de la corteza y del hipocampo fueron irreversibles. Sólo se pueden prevenir evitando la hipotiroxinemia materna. En el hombre, la migración de neuronas radiales correspondientes a las que ocurren a E14-16 y E17-19 en el cerebro de la rata, se corresponden a eventos que transcurren en su mayor parte en la primera mitad del embarazo, en su mayoría antes del comienzo de la función tiroidea fetal a las 18-20 semanas de embarazo.

CONCLUSIONES

No se sabe porqué a lo largo de milenios de evolución se ha mantenido ésta total dependencia nuestra del yodo, un elemento que proviene de los alimentos y del agua de bebida y cuya abundancia varía mucho según la procedencia geológica de los alimentos. La ingestión de yodo puede fluctuar notablemente, por lo que se ha desarrollado el folículo tiroideo, dotado de numerosos mecanismos para almacenarlo en periodos de relativa abundancia, y secretarlo de forma finamente regulada como dos hormonas iodadas, la T4 que contiene 4 átomos de yodo, y la T3, que contiene uno menos, según sean las necesidades del organismo.

La T4 materna es esencial para que el cerebro fetal pueda generar T3, por desiodación local de la T4, en las concentraciones necesarias durante diferentes fases de su maduración, produciéndose déficit irreversibles cuando la T4 materna es insuficiente durante el primer trimestre del embarazo. Un número creciente de estudios epidemiológicos ha puesto de manifiesto que una proporción notable de mujeres no ingieren las cantidades de yodo recomendadas durante el embarazo y la lactancia, por lo que urge implementar el uso de suplementos de yodo, comenzando incluso antes del embarazo, caso de que este sea programado (44) y dejará de conculcarse uno de los derechos básicos del hombre:

«Toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que sus hijos(as) alcancen su desarrollo mental potencial óptimo».

BIBLIOGRAFÍA

- (1) WANG Z., BROWN D.D. (1993): Thyroid hormone-induced gene expression program for amphibian tail resorption *J Biol Chem* 268:16270-16278.
- (2) GALTON V.A. (1992): The role of thyroid hormone in amphibian metamorphosis *Trends Endocrinol Metab* 3:96-100.
- (3) CAMPOS-BARROS A., AMMA L.L., FARIS J.S., SHAILAM R., KELLEY M.W., FORREST D. (2000): Type 2 iodothyronine deiodinase expression in the cochlea before the onset of hearing *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1287-1292.
- (4) ROBERTS M.R., SRINIVAS M., FORREST D., MORREALE DE ESCOBAR G., REH T.A. (2006): Making the gradient: thyroid hormone regulates cone opsin expression in the developing mouse retina *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:6218-6223.

- (5) NG L., HURLEY J.B., DIERKS B., SRINIVAS M., SALTO C., VENNSTROM B., REH T.A., FORREST D. (2001): A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors *Nat Genet* 27:94-98.
- (6) PHAROAH P.O.D., BUTTFIELD I.H., HETZEL B.S. (1971): Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy *Lancet* i:308-311.
- (7) MORREALE DE ESCOBAR G., OBREGON M.J., ESCOBAR DEL REY F. (2004): Role of thyroid hormone during early brain development *Eur J Endocrinol* 151 Suppl 3: U25-37.
- (8) WORLD HEALTH ORGANIZATION (2001): Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. In: Book Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination, pp. Pages (Editor, Ed.) Eds. Department of Nutrition, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- (9) WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996): Iodized oil during pregnancy. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women: a WHO statement *Bull WHO* 74: 1-3.
- (10) SANTISTEBAN P. (2005): Development and anatomy of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. In: Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text (9th edition), pp. 8-25 (Braverman L.F., Utiger, R.D., Ed.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
- (11) RUIZ DE OÑA C., MORREALE DE ESCOBAR G., CALVO R., ESCOBAR DEL REY F., OBREGÓN M.J. (1991): Thyroid hormones and 5'-deiodinase in the rat fetus late in gestation: effects of maternal hypothyroidism *Endocrinology* 128:422-432.
- (12) OBREGÓN M.J., RUIZ DE OÑA C., ESCOBAR DEL REY F., MORREALE DE ESCOBAR G. (1989): Regulation of intracellular thyroid hormone concentrations in the fetus. In: «Research in congenital hypothyroidism», Vol. A 161, pp. 79-94 (Delange F F.D., Glinoeer D (eds). Ed. Plenum Press, New York NY.
- (13) RUIZ DE OÑA C., OBREGÓN M.J., ESCOBAR DEL REY F., MORREALE DE ESCOBAR G. (1988): Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones *Pediatr. Res.* 24: 588-594.
- (14) CALVO R., OBREGON M.J., RUIZ DE OÑA C., ESCOBAR DEL REY F., MORREALE DE ESCOBAR G. (1990): Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain *J. Clin. Invest.* 86: 889-899.
- (15) HERNANDEZ A., GARCIA B., OBREGON M.J. (2007): Gene expression from the imprinted Dio3 locus is associated with cell proliferation of cultured brown adipocytes *Endocrinology* 148: 3968-3976.
- (16) HUANG S.A., DORFMAN D.M., GENEST D.R., SALVATORE D., LARSEN P.R. (2003): Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium *J Clin Endocrinol Metab* 88:1384-1388.

- (17) GALTON V.A., MARTÍNEZ E., HERNÁNDEZ A., ST. GERMAIN E.A., BATES J.M., ST. GERMAIN D.L. (1999): Pregnant rat uterus expresses high levels of the type 3 iodothyronine deiodinase *J. Clin. Invest.* 103: 979-987.
- (18) OBREGÓN M.J., RUIZ DE OÑA C., CALVO R., ESCOBAR DEL REY F., MORREALE DE ESCOBAR G. (1991): Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate *Endocrinology* 129: 2663-2673.
- (19) SCHRODER-VAN DER ELST J.P., VAN DER HEIDE D., KASTELIJN J., ROUSSET B., OBREGÓN M.J. (2001): The expression of the sodium/iodide symporter is up-regulated in the thyroid of fetuses of iodine-deficient rats *Endocrinology* 142: 3736-3741.
- (20) ESCOBAR DEL REY F., MALLOL J., PASTOR R., MORREALE DE ESCOBAR G. (1987): Effects of maternal iodine deficiency on thyroid hormone economy of lactating dams and pups: maintenance of normal cerebral 3,5, 3'-triiodo-L-thyronine concentrations in pups during major phases of brain development *Endocrinology* 121: 803-811.
- (21) RIESCO G., TAUROG A., LARSEN P.R. (1976): Variations in the response of the thyroid gland of the rat to different low-iodine diets: correlation with iodine content of diet *Endocrinology* 99: 270-280.
- (22) ABRAMS G.M., LARSEN P.R. (1973): Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid glands of iodine-deficient rats *J. Clin. Invest.* 52: 2522-2531.
- (23) DELONG G.R. (1989): Observations on the neurology of endemic cretinism. In: Iodine and the brain, pp. 231-238 (DeLong G.R., Robbins J., Condliffe P.G., Eds.) Plenum Press, New York.
- (24) PHAROAH P.O.D., CONNOLLY K.J., EKINS R.P., HARDING A.G. (1984): Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive and motor performance of the children *Clin Endocrinol (Oxf)* 21: 265-270.
- (25) PHAROAH P.O.D., ELLIS S.M., EKINS R.P., WILLIAMS E.S. (1976): Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development *Clin Endocrinology* 5:159-166.
- (26) OBREGÓN M.J., MALLOL J., PASTOR R., MORREALE DE ESCOBAR G., ESCOBAR DEL REY F. (1984): L-Thyroxine and 3,3, 5-triiodo-L-thyronine in rat embryos before onset of fetal thyroid function *Endocrinology* 114: 305-307.
- (27) MORREALE DE ESCOBAR G., OBREGÓN M.J., RUIZ DE OÑA C., ESCOBAR DEL REY F. (1988): Transfer of thyroxine from the mother to the rat fetus near term: Effects on brain 3,5, 3, triiodothyronine deficiency *Endocrinology* 122: 1521-1531.
- (28) BERNAL J., PEKONEN F. (1984): Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain *Endocrinology* 114: 677-679.
- (29) ISKAROS J., PICKARD M., EVANS I., SINHA A., HARDIMAN P., EKINS R. (2000): Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain *J. Clin. Endocrinol Metab.* 85: 2620-2623.

- (30) MORREALE DE ESCOBAR G., CALVO R., OBREGÓN M.J., ESCOBAR DEL REY F. (1990): Contribution of maternal thyroxine to fetal thyroxine pools in normal rats near term *Endocrinology* 126: 2765-2767.
- (31) CONTEMPRÉ B., JAUNIAUX E., CALVO R., JURKOVIC D., CAMPBELL S., MORREALE DE ESCOBAR G. (1993): Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy *J. Clin. Endocrinol Metab.* 77: 1719-1722.
- (32) CALVO R.M., JAUNIAUX E., GULBIS B., ASUNCIÓN M., GERVY C., CONTEMPRÉ B., MORREALE DE ESCOBAR G. (2002): Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. Possible consequences of maternal hypothyroxinemia *J. Clin. Endocrinol Metab* 87: 1768-1777.
- (33) KESTER M.H., MARTINEZ DE MENA R., OBREGON M.J., MARINKOVIC D., HOWATSON A., VISSER T.J., HUME R., MORREALE DE ESCOBAR G. (2004): Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas *J. Clin. Endocrinol Metab.* 89: 3117-3128.
- (34) AUSO E., LAVADO-AUTRIC R., CUEVAS E., DEL REY F.E., MORREALE DE ESCOBAR G., BERBEL P. (2004): A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico genesis alters neuronal migration *Endocrinology* 145: 4037-4047.
- (35) LAVADO-AUTRIC R., AUSÓ E., GARCÍA-VELASCO J.V., ARUFE M.C., ESCOBAR DEL REY F., BERBEL P., MORREALE DE ESCOBAR G. (2003): Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny *J. Clin. Invest* 111: 1073-1082.
- (36) THORPE-BEESTON J.G., NICOLAIDES K.H., FELTON C.V., BUTLER J., MCGREGOR A.M. (1991): Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus *N. Engl. J. Med.* 324: 532-536.
- (37) BALLABIO M., NICOLINI U., JOWETT T., RUIZ DE ELVIRA M.C., EKINS R.P., RODECK C.H. (1989): Maturation of thyroid function in normal human foetuses *Clin Endocrinol. (London)* 31: 565-571.
- (38) ARES S., ESCOBAR-MORREALE H.F., QUERO J., DURÁN S., PRESAS M.J., HERRUZO R., MORREALE DE ESCOBAR G. (1997): Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 1704-1712.
- (39) DEN OUDEN A.L., KOK J.H., VERKERK P.H., BRAND R., VERLOOVE-VANHORICK S.P. (1996): The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants *Pediatr. Res.* 39: 142-145.
- (40) REUSS M.L., PANETH N., PINTO-MARTIN J.A., LORENZ J.M., SUSSER M. (1996): The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age *N. Engl. J. Med.* 334: 821-827.

- (41) VAN WASSENAER A.G., KOK J.H., BRIET J.M., PIJNING A.M., DE VIJLDER J.M. (1999): Thyroid function in very preterm newborns: possible implications *Thyroid*. 9: 85-91.
- (42) VULSMA T., GONS M.H., DE VIJLDER J.J.M. (1989): Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis *New Engl. J. Med.* 321: 13-16.
- (43) VERMIGLIO F., LO PRESTI V.P., MOLETI M., SIDOTI M., TORTORELLA G., SCAFFIDI G., CASTAGNA M.G., VIOLI M.A., CRISÀ A., ARTEMISIA A., TRIMARCHI F. (2004): Attention deficit and hyperactivity disorders (ADHD): in the offspring of mothers exposed to iodine deficiency: A possible novel Iodine Deficiency Disorder in developed countries? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 6054-6060.
- (44) BERBEL P., OBREGON M.J., BERNAL J., ESCOBAR DEL REY F., MORREALE DE ESCOBAR G. (2007): Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge *Trends. Endocrinol. Metab.* 18: 338-343.