

CE 02 413

Y en humano, desde luego, hay que hacer todo lo posible para empezar el tratamiento antes del mes y, desde luego, antes de los tres meses. Sí, yo recuerdo ahora unos datos conductuales de pruebas de conducta realizados por IAS y el tiempo en que se les había tiroidectomizado y el tiempo en que se les había inyectado hormona suplementaria, hormona T3 o T4, cuanto más distanciado era el tiempo, o sea, cuanto antes se tiroidectomizaban los animales, luego las pruebas en conducta que se les pasaban cometían mayor número de errores y era positivamente, correlacionaba positivamente el tiempo en que se tiroidectomizaban los animales con el número de errores y alteraciones conductuales que se observaban. Bueno, eso está en relación con el hecho de que cuanto más tardío es el comienzo del hipotiroidismo, menos lesión deja.

Exactamente. Pero aparte de eso es que cuando el comienzo es intraútero en humano o en la gata recién nacida, hay muy poco tiempo durante el cual podemos comenzar el tratamiento. Por eso es la urgencia en humanos de que los niños estén en tratamiento por lo menos antes de los tres meses y si es posible, antes del mes.

Y estos niños son muy difíciles de reconocer por exploración clínica, porque los signos y síntomas suelen aparecer de forma más tardía, cuando ya es un poco tarde para empezar el tratamiento. Y por eso ha sido que en muchos países, incluido España, se han puesto en marcha programas por los que se detecta, mediante radioinmunoensayo de hormonas tiroideas en gotas de sangre de los recién nacidos, aquellos niños que tienen el problema. Y entonces se puede empezar a tratarlos antes del mes.

Sí, precisamente ahora le iba a preguntar este tipo de cuestiones, ¿no? Y es que si en España se toman las medidas preventivas oportunas a nivel sanitario para poder controlar o erradicar o prevenir el hipotiroidismo. Pues ha habido un hecho muy importante, que ha sido que el Real Patronato de Educación de Deficientes Mentales, a través del Plan Nacional de Prevención de Subnormalidad, dio una ayuda muy importante por la que hacia el año 79-80 se pudieron empezar estos programas en muchos sitios de España, en bastantes centros. Después, últimamente han sido absorbidos por las distintas autonomías y yo, claro, solo puedo dar alguna noticia de la Comunidad Autónoma de Madrid, que es lo que conozco más de cerca.

Se está realizando un esfuerzo considerable en este aspecto y en el momento actual creo que se cubre aproximadamente el 80% de los recién nacidos. Pero claro, lo ideal es que el 100% de los niños que nazcan manden las muestras al laboratorio. ¿Es necesario también continuar un entrenamiento especial con niños hipotiroideos cuando llegan adultos? Pues, naturalmente, si es un hipotiroidismo permanente, una vez pasada la fase de desarrollo cerebral, pues hay que seguir tratándoles.

Si al cabo de dos años se puede volver a estudiar y se ve que fue un hipotiroidismo transitorio, pues se le puede ir suspendiendo la medicación. Y dependiendo de cuándo se empezó el

tratamiento, pues van a necesitar más o menos ayuda en la educación. Pero si se han tratado a tiempo, parece que los niños pueden ir a la escuela normal y pueden tener, si se han empezado un poco tardíamente, algunos problemas, por ejemplo, con las matemáticas.

Tienen una fase en que tienen problemas con el lenguaje, pero parece que se supera. Hacia los dos años pueden tener problemas, pero hacia los cuatro o cinco años los han superado. Indudablemente, es muy importante que haya un control, aparte del tratamiento con hormona y del desarrollo clínico, que haya un seguimiento neuropsicológico para ver si necesitan estimulación o corregir algún defecto.

Pero son muy alentadores los resultados que se han ido obteniendo en todas partes del mundo desde que se han puesto en marcha los programas de detección precoz que han permitido tratar a los niños a tiempo. Basándonos ya en estudios sobre hipotiroidismo experimental, ¿sería mejor utilizar modelos animales más cercanos al hombre, filogenéticamente hablando, o como pueden ser los primates, o bien la rata ofrece ya un buen modelo experimental? La verdad es que en primates se ha hecho relativamente poco por el precio y las dificultades de trabajar con primates, y se ha empleado mucho la rata, se ha empleado mucho la oveja también. Y conociendo las limitaciones del modelo, pues yo creo que puede ser muy útil.

Las limitaciones están en que hay que tener bien claro que el momento del nacimiento en el hombre ocurre cuando el cerebro está ya más desarrollado o a dos tercios de su desarrollo, podemos decir, y en la rata cuando nace el cerebro está mucho más inmaduro. Entonces el periodo postnatal inmediato de la rata corresponde al final de la gestación en el hombre. Entonces podemos hacer manipulación en la rata que no podemos hacer intraútero en el hombre.

Pero por otro lado, hay situaciones en que la rata no es tan buen modelo, porque al nacer se puede corregir el defecto en el periodo postnatal, mientras que en el hombre no se corrige porque ese periodo de desarrollo cerebral es todavía intraútero. Me refiero, por ejemplo, a la deficiencia en yodo. La deficiencia en yodo en el hombre, como he dicho antes, que dura durante todo el embarazo y la lactancia, produce un cuadro neurológico irreversible.

En la rata hasta ahora ha sido difícilísimo conseguir un animal con alteraciones semejantes y puede ser que sea porque nace demasiado pronto en ese aspecto y durante el periodo de lactancia consigue compensar la deficiencia en yodo a través de la leche materna, que no se compensa, sin embargo, en el hombre durante el mismo periodo porque todavía le tiene que llegar por la placenta. Experimentalmente también los métodos que se siguen para provocar hipotiroidismo son fundamentalmente dos, que yo sepa, utilizando drogas antitiroideas y mediante extirpación quirúrgica de la glándula. ¿No cree usted que el mejor método para provocar este hipotiroidismo experimental durante el periodo crítico sea la tiroidectomía? Sí, la tiroidectomía es, por así decir, la metodología más limpia, porque uno lo que sabe es que está quitando la glándula tiroide y no está introduciendo drogas que pueden tener unos efectos extratiroideos.

Por otra parte, claro, hay que tener cuidado de dejar lo más intacto posible las paratiroides, o sea, dejarlas implantadas, porque si no estamos quitando también otras hormonas. El problema de las drogas es que algunas de ellas tienen efectos directos en tejidos que no son a través de la hormona tiroidea, y esto le ocurre sobre todo al propil-tiroxilo. El mercatimidazol tiene menos efectos extratiroides.

Tienen, sin embargo, una ventaja el uso de drogas, y es que uno puede ir suspendiendo la administración a distintos tiempos después del nacimiento, con lo cual se deja que el tiroides se recupere solo y se puede diferenciar bien lo que son daños irreversibles, que aunque el animal se vuelva normal ya no se puede encontrar STAC y los que no lo son. En el caso de la tiroectomía hay que administrar por inyección diaria la hormona, y es también difícil saber en qué dosis, y además mucho más laborioso, porque son grupos experimentales grandes con inyecciones continuadas que dan lugar a fluctuaciones también en las concentraciones de hormonas, porque inmediatamente la inyección tiene niveles más altos que al cabo de las 24 horas. Pero claro, cada metodología tiene sus pros y sus contras.

La tiroectomía, indudablemente, es la que mejor podemos controlar. Escuchas revistas de ciencias de la educación. Nos acompaña esta noche la doctora Gabriela Morreale de Escobar, una de las primeras autoridades en el campo de la endocrinología experimental.

Nos está hablando de los efectos del hipotiroidismo perinatal en el sistema nervioso y la conducta. Presenta este espacio la profesora de Fundamentos Biológicos de la Educación María Cruz Rodríguez del Cerro. Centrándonos ahora quizá un poco más en las pruebas de conducta que se han realizado en ratas hipotiroideas, doctora Morreale, ¿qué opinión le merecen a usted los datos que se han obtenido en este tipo de estudios, que además son bastante antiguos y quizá un poco inconsistentes durante estos años? Vamos, a partir de los años 70 aproximadamente han surgido algunos estudios aislados de grupos en Estados Unidos, en Inglaterra, pero no de una forma consistente y siguiendo una línea de investigación concreta.

¿Qué opinión le merece? Bueno, yo, claro, en esto puedo opinar menos porque no es de lo que conozco mejor. Creo indudablemente que los datos pioneros de EIRS fueron muy importantes porque consiguió demostrar que en la rata tirotomizada al nacer se obtenían unas alteraciones de la conducta que él pudo correlacionar con lo que se sabía del bajo cociente intelectual en humanos. Y además también puso de manifiesto una cierta correlación entre las alteraciones morfológicas que él medía de densidad endrítica, por ejemplo, en la corteza cerebral y la intensidad de la alteración en las pruebas de conducta que él medía.

Por lo tanto, fueron los trabajos pioneros de extraordinaria importancia, pero naturalmente no se pararon en, por así decir, en profundizar en puntos más finos. O sea, se ve una correlación, grosso modo. Pero lo que estaba peor cuando demostró que si se retrasaba el tratamiento con hormonas tiroideas, pues se obtenía poca recuperación en las pruebas de las conductas.

Solo se hizo, por ejemplo, con una sola dosis de hormonas y están publicados los datos de una forma ya tan elaborada que es un poco difícil de conocer la metodología. Luego después, pues

ha habido algunos más estudios y lo malo de ellos es esto, que el modelo experimental que se ha escogido, no sé yo si puede decirse que sea solo de hipotiroidismo congénito. Me refiero a lo siguiente.

En alguno de estos estudios lo que se hace es dar drogas, propiltiogacilo, metiogacilo o metimazol, antes de que nazca la rata, o sea ya durante la vida intrauterina. Y se siguen tratando con la droga a las madres durante el periodo de lactancia, terminándose antes o después según el diseño experimental. Esto tiene un problema y es que además de estar, como estas drogas pasan en la placenta, van a hacer hipotiroideo al feto, porque van a impedir que funcione su propio tiroides, pero al mismo tiempo se está volviendo hipotiroidea a la madre.

Entonces no es un diseño experimental limpio, en el sentido de que tenemos superpuesto el hipotiroidismo del feto y el hipotiroidismo de la madre. Y el hipotiroidismo de la madre, entre otras cosas, puede repercutir luego durante la lactancia en una producción inferior de leche o por lo menos en una producción láctea no adecuada. No está bien estudiado, pero indudablemente en la madre también está hipotiroidea.

Entonces luego se ha estudiado de adulto el comportamiento de estos animales y ahí yo veo la dificultad de poder deslindar lo que se debía solo al hipotiroidismo fetal y el posible hipotiroidismo superpuesto de la madre. En ese aspecto ha habido un fallo durante estos años y es que se ha ido escribiendo muchos libros de texto y está en la literatura bastante extendida que las hormonas maternas no pasan de la madre al feto. Entonces se pensaba que este punto no tenía tanta importancia durante el periodo fetal, el que la madre también fuera hipotiroidea, pero esto realmente en la rata no es así.

Entonces pienso que no estaría de más que se volvieran a realizar bastantes estudios de conducta en animales hipotiroideos congénitos, pero con un diseño experimental más correcto. Y además hay un punto muy importante que yo encuentro que está sin aclarar y es que en los estudios en que se intenta correlacionar el daño en el comportamiento con el daño morfológico que se pueda detectar en el sistema nervioso central, lo que no tenemos es una idea clara de cómo tiene que ser intenso este daño para que se pueda detectar un cambio en las pruebas de conducta. ¿Tiene que ser una alteración muy profunda o basta una alteración relativamente pequeña de los parámetros morfológicos para que se pueda detectar un cambio? Se está refiriendo ahora concretamente al periodo de manipulación de las hormonas tiroideas, por ejemplo, una modificación, una alteración profunda, nos estamos refiriendo a actuar en el periodo crítico.

Sí, yo lo que me refiero, aparte de eso, es que no sabemos, por ejemplo, nosotros podemos tirotomizar a un animal y entonces vemos que cuando es adulto pues tiene unos cambios que se pueden medir cuantitativamente de las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Entonces sabemos que si empezamos a esos mismos animales, empezamos a tratarlos al cabo de dos días, cinco días, diez días, pues la recuperación de esos parámetros es cada vez más pequeña. Pero no sabemos cuál es el dintel de daño que da lugar a una alteración permanente

en la conducta porque es posible que, por así decir, puede haber todavía algo de daño que no se haya recuperado completamente la neurona piramidal y sin embargo... La conducta ya esté aceptada.

...que el animal sea capaz de superarlo y que la conducta sea normal. O por otra causa puede haber un daño relativamente pequeño desde el punto de vista morfológico que sin embargo tiene un efecto dramático en la conducta. Ese tipo de correlación más fina... No se conoce.

...está por establecer. ¿Podría darnos un resumen de las distintas situaciones que se conocen en las que existe una relación entre daño cerebral y disfunción de la glándula tiroidea, del tiroides? Pues con mucho gusto porque quizás ayude a aclarar un campo un poco complicado para el que no está en él. Resulta que la primera relación entre deficiencia mental profunda y una alteración de la glándula tiroide es la que se observó precisamente en las zonas de bocio endémico y dio lugar al término cretinismo.

Aún antes de que se conociera el posible papel del yodo en todo este cuadro y antes siquiera que se conociera que el bocio era un agrandamiento de la glándula tiroide, puesto que se conoce la presencia de cretino en zona de bocio endémico pues desde tiempo de los romanos que ya se describió y luego ya se describió mucho más en el siglo XVIII y XIX. Luego, a finales del siglo pasado, se ha establecido la relación entre deficiencia mental y la falta de la glándula tiroide durante el período perinatal que es lo que se llama hipotiroidismo congénito. Esta deficiencia mental es también profunda pero se puede corregir dando hormonas tiroideas a tiempo después del nacimiento.

Mientras que en el caso del cretinismo en zona de bocio endémico una vez que el niño nace con este defecto es irreversible la lesión. Lo único que se puede hacer es prevenirla, impedir que se produzca dando suficiente yodo. Luego tenemos una tercera causa de deficiencia mental pero mucho menos intensa que es la que se ha descrito en niños que han nacido de madres hipotiroideas durante el embarazo.

Ha habido varios estudios que demuestran que en conjunto los niños nacidos de madre con una función tiroidea disminuida durante el embarazo tienen un cociente intelectual medio que es más bajo que la media de la población normal o de los niños nacidos de madre con función tiroidea normal. Por lo tanto son tres situaciones diferentes. La más grave como digo es la que se encuentra por falta de yodo, le sigue la del hipotiroidismo congénito y menos grave la del hipotiroidismo materno.

Entonces según qué es lo que queramos estudiar pues habrá que usar el modelo experimental adecuado. Para el estudio del cuadro de cretinismo con tetraplejia, edipleja plástica y una deficiencia mental irreversible que se da en zona de bocio endémico tenemos que tener animales alimentados con una dieta deficiente en yodo desde antes de nacer. O sea se empieza a poner ya a las madres a dietas libres de yodo antes de que empiece la preñez en el caso de la rata y hay que mantener estas dietas bajas constantemente durante el periodo de gestación y de lactancia.

Si queremos estudiar las lesiones debido al hipotiroidismo congénito entonces en la rata tendríamos que impedir que empiece la función tiroidea del feto sin alterar para nada la función tiroidea de la madre y en esta especie se puede hacer porque cuando nacen por así decir acaba de empezar la función del tiroides y quitando la glándula tenemos una situación bastante limpia equiparable al hipotiroidismo congénito en humanos. Y luego tenemos el último caso donde el modelo experimental sería hacer hipotiroidea a la madre mediante por ejemplo tiroideotomía quirúrgica con lo cual no le llega al feto ninguna droga que también influya en su tiroides entonces tenemos en esa última situación un feto con una glándula tiroides normal pero que se está desarrollando en una madre hipotiroidea y esas tres serían los modelos experimentales más adecuados para estudiar los tres tipos de situaciones en las que hay una alteración del cociente intelectual, una disminución de vida a alguna alteración de la glándula tiroides. En el caso de la deficiencia en yodo tenemos superpuesta un hipotiroidismo de la madre porque no puede fabricar suficiente hormona por falta de yodo superpuesto al hipotiroidismo del feto y al hipotiroidismo del recién nacido por así decir durante la lactancia puesto que no hay yodo suficiente para que ni la madre ni el feto tengan cantidades suficientes de hormona.

En la segunda situación tenemos una madre normal con un feto hipotiroideo y en la tercera una madre hipotiroidea y un feto normal y las lesiones que se producen no son de la misma intensidad las más graves son cuando se superpone el hipotiroidismo materno y el fetal como se da en la deficiencia de yodo. Quiero terminar agradeciendo a la doctora Morreale Descobar su presencia en nuestro programa y decirle que nos ha encantado que esté aquí con nosotros porque hablar con ella es algo totalmente interesante y además nos ha aclarado muchos puntos de los que yo personalmente tenía bastantes dudas. Gracias doctora Morreale Descobar y espero que en otra ocasión nos podamos también reunir aquí para tratar problemas sobre esta línea de investigación tan interesante y que bueno yo creo que es importante dar también a los alumnos conocimiento de resultados científicos que se están realizando en nuestro país y también por qué no hablarles de resultados que conozcamos en esta misma línea de investigación en el resto de los países.

Bueno, muchas gracias por haberme invitado y haberme dado la oportunidad de tener una audiencia tan amplia con la esperanza de que a lo mejor algunos de los que nos han escuchado tengan una vocación futura para seguir en este campo donde todavía hay mucho por estudiar y por hacer. Muchas gracias. La doctora María Cruz Rodríguez del Cerro, profesora de Fundamentos Biológicos de la Educación del Departamento de Psicobiología de la UNED, nos ha presentado este espacio de la revista en el que hemos podido escuchar de nuevo a la doctora Gabriela Morreale Descobar que junto con el doctor Escobar del Rey en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas está en la cabeza de uno de los equipos que trabajan en endocrinología experimental más representativos de nuestro país, de reconocido prestigio en la comunidad científica internacional.