

Prevención del retraso psicomotor causado por déficit de yodo en la infancia

J. Galbe Sánchez-Ventura^a, Grupo PrevInfad / PAPPS Infancia y Adolescencia^b

^cCS Torrero Este. Zaragoza.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9:51-70

José Galbe Sánchez-Ventura, josegalbe@able.es

Resumen

El yodo es un elemento esencial para el desarrollo humano; interviene fundamentalmente en la síntesis de hormonas tiroideas, tan cruciales en el desarrollo neurológico. La carencia de yodo afecta al menos a la tercera parte de la humanidad y es responsable de cuadros de bocio, cretinismo así como de pérdidas fetales y de aumentar la mortalidad infantil. La carencia de yodo cuando es moderada puede ser responsable de trastornos más leves del desarrollo neurológico con un menor cociente intelectual y, posiblemente, de trastorno de déficit de atención.

En España y en otros países desarrollados existen zonas o grupos poblacionales expuestos a carencias moderadas de yodo. Una forma de evaluar la carencia en yodo de una comunidad es ver el porcentaje de determinaciones neonatales de TSH > 5 mU/l. Se ha podido comprobar también en nuestro país que durante el embarazo las necesidades de yodo aumentan y las yodurias descienden por debajo de lo que la OMS considera el umbral mínimo para la carencia de yodo.

A pesar de todo, todavía no hay pruebas concluyentes que demuestren que el suplemento precoz con yodo durante el embarazo mejore el desarrollo neurológico de los niños a largo plazo.

Se recomienda la profilaxis con sal yodada para toda la población y conocer las cifras de TSH procedentes del cribado metabólico neonatal. Se debe estudiar más la existencia de carencias yodadas durante el embarazo y si los suplementos con yodo mejoran el desarrollo neurológico de los niños a largo plazo.

Palabras clave: Yodo, Cribado, Tirotopina, Lactante, Recién nacido, Gestación, Manifestaciones neurológicas, Trastornos del sistema nervioso.

^b Grupo PrevInfad de la AEPap: Francisco Javier Soriano Faura (Valencia), Juan José Delgado Domínguez (A Coruña), José Galbe Sánchez-Ventura (Zaragoza), Joan Pericas Bosch (Barcelona), Manuel Merino Moina (Madrid), Francisco Javier Sánchez Ruiz-Cabello (Granada), Carmen Rosa Pallás Alonso (Madrid), Julia Colomer Revuelta (Valencia) y Olga Cortés Rico (Madrid).

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

Abstract

Iodine is one of the main elements for human development; it intervenes in the synthesis of thyroid hormones and neurodevelopment. Iodine deficiency affects to one third of world population. Iodine deficiency is responsible of disorders as goitre and infant cretinism, and it raises child mortality. Mild iodine deficiency can also be responsible of mild neurologic developmental disorders as borderline cognitive skills or attention deficit and hyperactivity disorders. In Spain there are communities with mild iodine deficiency. One of the methods to evaluate the community iodine deficit is to know de ratio of the neonatal TSH > 5 MU/l from neonatal mass screening. During pregnancy yoduria often decreases under level of deficiency (defined by OMS). Nowadays there aren't proofs of efficacy of iodine supplementation since the beginning of pregnancy in the long term neurodevelopment of the child. Authors recommend iodized salt use for all the population and to know the value of TSH neonatal screening of each child. It is necessary to study the effects of iodine supplementation during pregnancy in the long term neurodevelopment of the children.

Key words: *Iodine, Mass screening, Thyrotropin, Infant, Newborn, Pregnancy, Neurologic manifestation, Nervous system disorders.*

Introducción

El yodo es un elemento esencial para el ser humano y, en concreto, para la síntesis de hormonas tiroideas, tan importantes para el desarrollo cerebral. El yodo fue abundante en la corteza terrestre en eras geológicas anteriores, en las que el hielo cubría gran parte del hemisferio norte. En esa época la vegetación contenía abundante yodo. Poco a poco, con el deshielo, este elemento fue desplazado hacia las zonas marítimas donde continúa existiendo en concentraciones importantes. Sin embargo, las tierras se han convertido en zonas pobres en yodo y su concentración está en relación con la estructura del suelo, la erosión y la desertización del terreno¹.

Se puede decir que más de la quinta parte de la humanidad habita en zonas

con deficiencia en yodo (DY). También sabemos que la DY es la causa evitable más importante de retraso mental. La prevención es sencilla y de bajo coste, como añadir pequeñas cantidades de sal yodada a la dieta habitual. Sin embargo, estamos todavía lejos de los objetivos trazados para el año 2000 por la OMS en la conferencia de 1989 en la cumbre para la infancia², donde se trazaron planes de acción y líneas estratégicas que se deben seguir para solucionar este grave problema.

Magnitud del problema en España

Como puede verse en la tabla I³, en toda España hay trastornos por déficit de yodo (TDY); incluso en regiones del litoral se observan tasas de bocio relativamente elevadas.

No es solamente la proximidad a la costa la que influye en la mayor prevalencia de TDY, sino también los hábitos alimentarios, la disponibilidad de pescado de mar y la deficiencia de otros micronutrientes como el selenio o el alto consumo de sustancias bociógenas en la dieta. La situación de deficiencia de yodo en diferentes regiones y ciudades españolas, a falta de trabajos más recientes, es la que se refleja en la tabla I.

Monitorización del déficit de yodo

Es importante, para una correcta evaluación del problema, la cuantificación de la yoduria media. La OMS considera como cifras aceptables de yoduria > 100 mcg/l. Otra forma de valorar la situación de TDY de una comunidad es la determinación del porcentaje de escolares con bocio. El tamaño del tiroides en una

muestra de población escolar, determinado mediante ecografía, es, por tanto, un método de estimación del TDY.

Otro método oportunista es utilizar las cifras de TSH correspondientes al cribado metabólico neonatal⁴⁻⁹, de manera que para considerar que una comunidad no tiene un problema de TDY, el porcentaje de TSH neonatales > 5 mU/l debe ser menor del 2,9%; entre el 3 y el 19,9% el déficit se considerará leve; entre el 20 y el 39,9% moderado; y grave si el porcentaje de recién nacidos con TSH > 5 mU/l es superior al 40%⁶.

Yodo y embarazo

El embarazo es una etapa clave para los TDY¹⁰⁻¹³. El problema se produce porque al escasear el yodo, no hay suficiente síntesis de hormonas tiroideas T3 y T4. Durante el embarazo el TDY es proporcional

Tabla I. Prevalencia de bocio en diferentes ciudades y comunidades autónomas españolas (tomado de Díaz Cadórniga F, 2004)

Lugar	Muestra	Edad en años	Yoduria en mcg/l	Porcentaje de bocio	Año
Zaragoza	1.398	13	97	25	1991-92
Cataluña	2.883	> 6	88	21	1981
País Vasco	4.336	6-14	73	21	1988-92
Navarra	7.934	6-16	140	19	1985-6
Galicia	3.872	4-18	-	79	1981-3
Sevilla	591	Escolares	85	43	1981
Huelva-Sierra	521	Escolares	41	44	1981
Asturias	6.876	6-15	63	24	1982-3
Granada	511	6-15	35	38	1981

a la situación de carencia de T4 y no tanto de T3. En condiciones normales, las cantidades de T4 y T3 libres, es decir, libres de unión a yodotironina, son parecidas, pero la cantidad de T4 es muy superior a la de T3. La T3 se produce por la acción intracelular de las desyodinasas D1 y D2, que transforman T4 en T3.

En estudios realizados en numerosos países con importantes carencias en yodo se pudo comprobar que el descenso de la T4 libre durante la gestación provocaba lesiones neurológicas en el feto. Estas lesiones eran inversamente proporcionales a la cantidad de T4 libre y se prevenían mediante la corrección de la carencia yodada.

Otro hecho importante es que la mayoría de las gestantes con TDY no eran hipotiroideas y que sus niveles de TSH eran normales, incluso en presencia de bocio. Esto tiene como explicación que la hCG se comporta como un análogo activo de la TSH, lo que trae como consecuencia que la TSH no sea un buen marcador de hipotiroidismo durante el embarazo. En estos casos, la T3 es la que proporciona hormona tiroidea a los diferentes tejidos y hace que no se produzca un verdadero hipotiroidismo. Una situación de hipotiroxinemia franca sólo se produce si, además, hay otros factores, como la presencia de autoanticuerpos.

Si bien siempre se ha considerado la placenta como una barrera para el paso de las hormonas tiroideas, hoy se sabe que en el feto en sus primeras etapas, antes de formarse la glándula tiroidea, la cantidad de T4 libre es la misma prácticamente que en su madre y, en todo caso, esta barrera evitaría un exceso de T4 para el feto. Esto nos lleva a la conclusión de que, durante la primera mitad del embarazo, el feto depende de la madre para su provisión de hormona tiroidea. Cualquier alteración en este suministro materno de T4 provocará daños cerebrales en el feto y de ahí que moderadas hipotiroxinemias maternas supongan un grave peligro para el desarrollo neurológico del feto, en el que pueden verse comprometidas la neurogénesis y la correcta migración neuronal. Estas alteraciones serán, además, irreversibles, de no corregirse a tiempo la hipotiroxinemia materna. Pero es que, asimismo, durante la primera mitad del embarazo se produce un pico en la secreción de T4 libre circulante, seguido de una progresiva disminución de sus concentraciones. Posiblemente esta elevación se deba al efecto que producen en la madre las elevadas concentraciones de hCG.

En la Comunidad de Madrid¹⁰ se ha podido comprobar en estudios epide-

miológicos realizados con 400 mujeres embarazadas sin enfermedad tiroidea que sus yodurias descendieron notablemente por debajo de las cifras de los escolares de la misma comunidad, lo que nos indica que en embarazos normales y en zonas sin grandes carencias de yodo, aumentan llamativamente las necesidades de éste.

Durante la segunda mitad del embarazo la glándula tiroidea fetal comienza a funcionar y a elaborar sus propias hormonas tiroideas, si bien sigue necesitando del suministro materno, lo que se puede comprobar viendo cómo en el prematuro las cifras de T4 libre son más bajas y más elevadas las de TSH. Durante la lactancia, la T4 es aportada también por la madre junto con la leche materna, por lo que las necesidades en yodo de la madre siguen siendo elevadas.

Dosis de yodo recomendadas por edades y fuentes de aporte

Se recomienda una ingesta de 90 mcg/día de yodo para los niños de hasta 59 meses, 90 mcg entre 6 y 12 años, 120 mcg para adolescentes y adultos, y 200 mcg para embarazadas y mujeres lactantes. Para yodar la sal de consumo se añaden yoduro o yodato de potasio, entre 30 y 100 mcg por cada gramo de sal, cantidad que se estima suficiente para cumplir

con los requerimientos diarios. Ello supone la necesidad de un consumo de 1,5 g para los niños de entre 6 y 12 años, 2 g para los adolescentes y entre 3 y 5 g para adultos y gestantes para cubrir las necesidades diarias de yodo. La simple suplementación de yodo a la sal tiene un coste marginal de un céntimo de euro por cada kilogramo de sal para el consumidor normal y aun más bajo para el mayorista. De modo que se puede comprender que estamos hablando de medidas de coste muy bajo y que, como en el caso de aportar la sal yodada en el pan, son de una gran efectividad.

La mayoría de las personas pueden también satisfacer sus necesidades de yodo consumiendo alimentos procedentes del mar: pescados, mariscos, algas marinas y plantas cultivadas en suelos ricos en yodo. Un gramo de pescado de mar contiene unos 4 mcg de yodo aproximadamente. Respecto a la leche de madre que no recibe suplementos yodados, ésta contiene una cantidad de unos 77 ng/ml, pero se sabe que oscila mucho según el estado de los depósitos maternos. Para los sucedáneos de la leche de madre, la ESPGHAN recomienda una concentración superior a los 5 mcg/100 kcal. En nuestro medio las fórmulas tienen una concentración que oscila entre 4 y 10 mcg de yodo por cada 100 ml.

En el anexo I se refleja también el contenido de yodo de algunos alimentos.

Como principal objetivo de esta revisión nos planteamos responder a las siguientes preguntas:

Preguntas clínicas

¿El cribado neonatal con TSH permite monitorizar la deficiencia de yodo de una determinada comunidad?

El estudio de Sullivan al que se hace referencia en la bibliografía es un estudio⁴ de muestras de TSH neonatal procedentes bien del cordón umbilical o bien del talón y realizadas en países deficientes en yodo como Malasia, Pakistán, Kirguistán y Filipinas por un lado, y también muestras procedentes de dos estados, uno de Canadá y otro de Australia: Alberta y Nueva Gales del Sur, que se consideraron yodosuficientes, porque menos de un 3% de las muestras de TSH neonatales superaba las 5 mU/l.

Se clasificaron las muestras de TSH como procedentes de una comunidad yodosuficiente si menos del 3% de las TSH superaban las 5 mU/l. Deficiencia leve entre el 3 y el 19,9%, moderada del 20 al 39,9% y grave más del 40%. Las muestras no fueron aleatorias, sino que se tomaron en función de la disponibilidad de los centros. Se analizaron 2.013 muestras

de TSH procedentes de países yododeficientes (YD) y se compararon estas muestras con las de los programas neonatales de Nueva Gales del Sur y de Alberta, áreas consideradas yodosuficientes. Previamente se comprobó que existía una buena correlación entre TSH de cordón y de talón ($r = 0,9$), tal y como se puede apreciar en la tabla II.

Otros factores asociados a TSH > 5 mU/l fueron los menores de 2.500 g (84%) y los menores de 37 semanas (72%) de edad gestacional, así como los de puntuación del test de Apgar menor de 8 al minuto: 46 frente al 31%.

Otro estudio realizado en Turquía⁸, donde existe una importante carencia de yodo en muchas regiones, analiza una serie de cohortes, de la que se toma una muestra aleatorizada de 212 parejas de recién nacidos-madres. La población diaria son los 18.606 recién nacidos en ocho ciudades de Turquía en el período 2000-2002. En esta población se diagnosticaron ocho casos de hipotiroidismo congénito (1/2.326) y tres de hipotiroidismo transitorio (1/6.202). El 1,6% tenía una TSH > 20 mU/l y el 26% > 5 mU/l. Se realizaron valoraciones de las yodurias de los recién nacidos y sus madres cuyas medias fueron de 85 y 40 mcg/l, respectivamente. Estos datos concuerdan con la hipótesis de que la TSH neonatal es un

Tabla II. Cribado con TSH y yodurias neonatales en diferentes ciudades con yododeficiencia grave

Ciudad	TSH > 5 mU/l	Número	Yodurias medias	Prevalencia de bocio
Kuching (Malasia)	52	195	3,3 mcg	-
Manila	32	750	4 mcg	-
Islamabad	76	201	-	-
Quetta	85	275	-	-
Lahore	80	256	-	-
Karahi	69	148	-	-
Bishkek (Kirguistán)	74	90	-	49%
Osh (Kirguistán)	47	92	-	49%

buen parámetro para monitorizar el déficit de yodo de un país o comunidad y, de hecho, en este estudio se ve cómo un país y una zona de los que ya se sabe su situación deficitaria en yodo tienen unas cifras de TSH neonatal > 5 mU/l del 26%, lo que concuerda con unas bajas cifras de yoduria neonatal y muy bajas para el caso de sus madres.

El estudio de Choudhury, que también aparecerá más adelante¹³, es un estudio retrospectivo de cohortes realizado en el norte de China con los niños nacidos en una maternidad entre 1993 y 1997 con un total de 284 recién nacidos. Se analizaron las cifras de TSH de los niños procedente de sangre de cordón y se clasificó a los RN en cuatro grupos según estas cifras TSH < 5 mU/l normales (grupo 1), TSH 10-19 (grupo 2), TSH 20-29 (grupo 3) y > 30 mU/l (grupo 4). Además, se tomaron los datos demográficos, sociales y educativos de los padres y se realizó en todos

los recién nacidos el test de Fagan o de visión preferencial, que se correlaciona bien con el desarrollo cognitivo del niño en edades posteriores. Asimismo, se realizó una valoración psicomotora a los 13 meses con los test de Bayley Scales (BSID II).

Los resultados analizan en primer lugar las correlaciones entre los valores de TSH y los datos del desarrollo psicomotor a los 7 y 13 meses. En segundo lugar se considera la TSH como variable continua y se correlaciona con variables sociosanitarias de los padres.

A los 7 meses el DPM se valoró mediante el test de Fagan o de mirada preferencial. Es un test que consiste en exponer al niño a dos tipos de estímulos visuales simultáneos, uno conocido y otro nuevo, y valorar el tiempo que invierte en mirar a cada uno de ellos. La mayoría de los niños (97%) prefiere el objeto novedoso con un rango de tiempo invertido entre el 57,5 y el 59,6%,

pero los niños con las TSH más altas difieren significativamente y obtienen peores resultados con este test (rango para el grupo 4: 57,5 +/- 3,1 frente al control grupo 1: 59,6 +/- 3 $p < 0,05$).

El índice de desarrollo mental (MDI) a los 13 meses con el test BIDS II fue de 102,5 +/- 8,2 para el grupo 1 frente a 99,5 +/- 9,9 para el grupo 4, y el índice de desarrollo psicomotor PDI fue de 102,7 +/- 11,3 para el grupo 1 frente a 104,8 +/- 12,1 en el grupo 4.

La TSH elevada se correlacionaba de forma estadísticamente significativa con los niveles educativos y profesionales más bajos en las madres.

Este estudio nos indica que posibles carencias en yodo (en niños no diagnosticados como de hipotiroideos) se traducen en niveles más altos de TSH de cordón y peor desarrollo psicomotor y cognitivo. Además, niveles altos de TSH se correlacionan con peores niveles cognitivos y profesionales de los padres (¿posible carencia de yodo a lo largo de las generaciones?). Estos datos apoyan también que la TSH neonatal se pueda usar como indicador de la carencia de yodo.

Podremos concluir que la TSH neonatal nos permite valorar la situación de una comunidad respecto a su grado de deficiencia en yodo. (Recomendación: II-2-A.) (Estudio de cohortes aleatorizado.)

¿Los suplementos de yodo administrados a poblaciones de niños con deficiencia de yodo mejoran el desarrollo psicomotor o cognitivo (DC) de los niños?

Argermayr realiza una excelente revisión sistemática (RS) con la metodología habitual de la Biblioteca Cochrane (BC)¹⁴.

La primera cosa que se debe señalar es que esta RS no se atreve a sistematizarlo en forma de MA. En segundo lugar destaca que tan sólo encuentra 26 EC hechos con 29.613 niños que considera de calidad mediana o alta y, de ellos, tan sólo cuatro aportan datos sobre desarrollo DC. De ellos, en dos EC se utilizaron técnicas de enmascaramiento y en uno de ellos no se aportaron datos sobre los abandonos del estudio.

Las intervenciones para suplementar con yodo se hicieron: con sal yodada seis EC, once EC con aceite yodado, dos con agua yodada, cinco con yoduro oral y de ellos uno en forma de tabletas de IK y uno con sucedáneo de leche materna suplementado con yodo.

El diseño suele ser haciendo dos grupos GI y GC en 16 casos de forma aleatorizada y en países en vías de desarrollo con carencia grave de yodo. Los EC incluyeron entre 60 a 7.500 niños por EC.

Los resultados evaluaron: tamaño tiroideo, yoduria, TSH, tiroglobulina, desarro-

llo físico y mental, mortalidad y efectos secundarios por la administración de yodo.

La evaluación de resultados se hizo entre las 10 semanas y los 5 años.

De los cuatro EC que evaluaron el DC, en el de Shresta, estudio aleatorizado y doble ciego, se valoró mediante varias pruebas psicomotoras; una de ellas consistía en lanzar una pelota y hubo resultados positivos en el 30% de los del GI y en el 21,1% de los del GC. En el estudio de Bautista, estudio aleatorizado y controlado, hubo diferencias en el CI de niños a favor del GI pero tan sólo en aquellos en los que se demostró una reducción del tamaño del bocio pero no en el resto, y en los otros dos EC (Untoro, 1999 y Huda, 2001) no hubo diferencias significativas.

Los resultados de esta RS contradicen a los del metaanálisis de Bleinchrödt¹⁵, que presenta graves problemas metodológicos, mucho más favorables en cuanto a mejoras en el DC; se pueden apreciar resultados positivos tan sólo en dos EC en 655 niños de países en vías de desarrollo con carencias graves de yodo; en uno de ellos ligado a la disminución del bocio. De modo que aunque es plausible que el aporte de yodo mejore también el DC de los niños con graves deficiencias de yodo, no podemos establecer la misma conclusión para los que no padecen estas graves deficiencias y se requieren más estudios

para poder afirmar tal cosa. Del estudio se desprenden, sin embargo, beneficios importantes en términos de la reducción del tamaño del bocio y del número de niños que lo padecen con efectos secundarios leves y en número razonable, por lo que la recomendación de suplementar con yodo debe fundamentarse en otras razones, como son la reducción del bocio, la disminución de la TSH y el aumento de las yodurias en los niños procedentes de zonas carenciales que recibieron suplementos yodados. (Recomendación: II-2-I.)

¿Los suplementos de yodo administrados durante el embarazo mejoran el desarrollo psicomotor de los niños?

Gühlmezou realiza una RS¹⁶ con la "metodología Cochrane" realizada sobre los EC que afectan a 1.551 mujeres embarazadas procedentes de áreas con graves carencias de yodo y en la que se analizan los efectos de los suplementos yodados sobre el grupo de control. Se revisaron los resultados en términos de peso al nacer, mortalidad infantil y disminución del RR de cretinismo diagnosticado bien a los 4 años o bien a los 10-16 años. Respecto del peso al nacimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en dos EC, uno de ellos realizado en Zaire y el otro en Bélgica. Res-

pecto a la prevalencia de cretinismo a los 4 años, el estudio de Nueva Guinea de 1971 sobre 830 casos mostró una diferencia a favor del grupo de intervención, con un RR = 0,27 (magnitud del efecto medio) y con IC 95% = 0,2-0,6. La prevalencia de cretinismo en el período 10-16 años se valoró en 522 niños del estudio de Nueva Guinea con un RR = 0,17, IC 95% = 0,05-0,58. La mortalidad neonatal se valoró mediante los EC de Nueva Guinea con 1.132 casos y del EC de Zaire con 499 y un RR = 0,7 (magnitud del efecto alta), IC 95% = 0,56-0,90.

Se puede decir, por tanto, que los suplementos yodados se han demostrado útiles en mujeres embarazadas de comunidades con carencia yodada de países en desarrollo para disminuir la mortalidad neonatal y la prevalencia de cretinismo. (Recomendación: II-2-B.) (Estudios clínicos con grupo control sin distribución aleatoria con un importante porcentaje de pérdidas y riesgo de sesgos.)

Vermiglio analiza el problema del DC en relación con el déficit de yodo en distintas comunidades mediante un estudio de cohortes¹⁷ realizado en la isla de Sicilia, donde ya se sabe que existe una región montañosa con gran deficiencia de yodo. Se toman como base de comparación dos áreas diferentes de la isla: el área A, de 7.432 habitantes, con graves carencias en

yodo, definida por prevalencia de bocio del 70% y yodurias medias de 24,3 mcg/l, y el área B, con 10.992 habitantes con carencias menores y prevalencia de bocio de 45,9% y yoduria media de 45,9 mcg. Se toma como control de referencia una tercera área de la isla sin carencias en yodo, con bocio en el 9,7% y yodurias medias de 82,4 mcg/l. La hipótesis del estudio es que en zonas de carencia yodada se producen deficiencias cognitivas en los niños, incluso en aquellos que no padecen ni cretinismo ni bocio en una proporción mucho mayor que en áreas no deficientes en yodo.

El estudio se hace sobre 719 prepúberes (366 varones y 353 mujeres) de una escuela de primaria que viven en la zona A (368) y B (351), que es un 85% de la población diana escolar (844), con edades comprendidas entre 6 y 12 años. Todos habían nacido entre 1975 y 1981, y en esos años los niveles de bocio y yodurias de la zona fueron los que hemos comentado, lo que determina que los niños de la zona A fueron concebidos por madres con escasa ingesta de yodo.

En todos los casos se valoraron datos de peso y talla, parámetros tiroideos, examen neurológico, test de Bender-Gestalt (percepción visual) y test de inteligencia para todos los niños con el test anterior alterado o límite. Se pasó también el test

de Terman Merrill. En todos los niños se practicó una audiometría tonal y se valoró la edad ósea. La exploración psiconeurológica fue realizada por investigadores sometidos a técnicas de cegamiento.

Los niños con YD obtuvieron peores resultados con el test Bender-Gestalt. Anormales: área A: 14,4%, área B: 13,1% y área C: 3,5%; límite A: 15,5%, límite B: 19,1% y límite C: 3,8%; y completamente normales: A: 70,1%, B: 67,8% y C: 92,7%. El examen neurológico fue peor en niños con deficiencias cognitivas frente a no deficientes. Trastornos de la estática y la marcha 2,2 frente al 0%, dislalia: 6,1 frente al 1,03% o hiperreflexia: 32,7 frente al 18,3%, datos todos ellos con $p < 0,05$.

Finalmente, en los niños con deficiencias cognitivas sus parámetros tiroideos fueron también peores. Bocio: 34,5 frente al 27,4% los no deficientes cognitivos. Bocio nodular: 10,3 frente al 0,6%. TSH > 6 mcU/ml 10,3 frente al 4%. Retraso de la maduración ósea mayor de 1 año: 24,1% deficientes y no informado el porcentaje en los no deficientes. Altura < 2 DE: 13,8 frente al 4,8% y sordera perceptiva parcial 6,9% en los deficientes cognitivos. Con estos datos parece deducirse que los niños sometidos desde el embarazo hasta la edad escolar a deficiencia yodada tienen una prevalencia

mayor de trastornos cognitivos de mayor o menor importancia y cuantía, mayor prevalencia también de anomalías neurológicas, sordera perceptiva y sus cifras de TSH son más elevadas y su prevalencia de bocio también.

La región montañosa del norte de Sicilia siempre se ha considerado un área muy escasa en yodo y ha habido observaciones no sistemáticas en cuanto a una mayor prevalencia de trastornos cognitivos en niños y, en concreto, del síndrome de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). De nuevo es el grupo de Vermiglio el que realiza un estudio, retrospectivo¹⁷ y no ciego, de 16 niños hijos de madres sanas y procedentes de una zona (área A), también de Sicilia, con una moderada deficiencia en yodo (DY) y exhaustivamente estudiada, y 11 niños como controles que proceden de otra zona de la isla con una ingesta de yodo dentro del límite inferior de la normalidad (área B). Por tanto, podemos considerar como casos la muestra procedente del área A y como controles la de la B. En realidad, la muestra de niños procede de dos poblaciones A y B de una cohorte de niños publicada en un estudio previo por los mismos autores, pero no se detalla cómo se seleccionaron esos 16 y 11 niños, respectivamente.

Se realizó un seguimiento durante el embarazo de los parámetros tiroideos de

la madre. Todos los niños resultaron eutiroides, tanto en el cribado metabólico neonatal como a los 8-10 años. Se realizaron valoraciones PSQ a los 18-36 meses por dos investigadores independientes y ciegos, y más tarde se reevaluaron a los 8-10 años. La valoración fue: PSQ enfocada al diagnóstico de TDAH, cognitiva, neurológica y tiroidea.

Los resultados fueron que 11/16 (67,8%) niños de A tuvieron criterios de TDAH a los 18-36 meses, confirmados a los 8-10 años, por ninguno de B. La evaluación de la inteligencia mostró menores IQ en A (con el WISC): 92,1 DE: 7,8, frente a 110 DE: 10 en B, con $p < 0,00005$.

En cuanto al estado tiroideo durante la gestación, se pudo ver cómo las madres A tenían una menor saturación de la TG por la T4 a lo largo del embarazo y, sobre todo, mayores cifras de TSH hasta un 50% de incremento en A, permaneciendo igual en B, y menores cifras de FT4 descendiendo un 20% a lo largo de la gestación en A frente a un descenso de un 8% en B.

Este trabajo tiene limitaciones en cuanto a su metodología y un pequeño número de casos. No se especifican pérdidas en las cohortes iniciales por no participación o cambios de domicilio. Tampoco se comenta si puede haber otros factores de

confusión que expliquen las diferencias entre estas dos áreas. En el área A se ha estudiado de forma exhaustiva a lo largo de los años. Las diferencias en niveles de IQ y en prevalencia de TDAH son impresionantes y pueden traducir deficiencias prenatales en la ingesta de yodo. Se ha de tener en cuenta que el área B que sirve de control es también un área con carencia de yodo, si bien no tan intensa, lo que nos puede llevar a pensar que comparaciones con áreas suficientes podrían ser más abultadas aún. Ninguno de los niños era hipotiroideo. También se pudo apreciar cómo diferencias en la FT4 y TSH moderadas pero persistentes a lo largo del embarazo se correlacionan con el TDAH. Este trabajo, del que no podemos extraer conclusiones definitivas por sus limitaciones, nos sirve al menos para generar la hipótesis de que una situación de hipotiroxinemia moderada durante toda la gestación puede llevar a trastornos cognitivos, menor IQ o TDAH. Por tanto, es bastante probable que una deficiencia de yodo durante el embarazo conduzca a peores resultados de DC en los niños. (Recomendación: II-2-B.)

Finalmente O'Donnell¹⁹ realiza un análisis en un estudio realizado en el sur de China en una región de 1.200.000 habitantes con grandes carencias en yodo. En 1990 la prevalencia de bocio era del 54%

con un índice de cretinismo del 2%. La hipótesis del trabajo es que el aporte de yodo en el primer trimestre del embarazo mejora los resultados de los test de desarrollo cognitivo de los niños.

Se trata de un estudio de intervención sobre una cohorte de 295 mujeres embarazadas y sus hijos, a las que se aporta yodo durante el embarazo comenzando en diferentes momentos. El grupo de control lo compone una cohorte de 189 niños a los que se comenzó a dar yodo a partir de los 2 años de edad y que al menos tienen 2 años más que el grupo de intervención. Se tomaron datos antropométricos de cada uno de los niños pertenecientes a cada grupo y se realizaron test adaptados a la situación cultural de estos niños. Se hicieron, asimismo, audiometrías y una valoración de la marcha a lo largo de 20 metros.

Hubo diferencias en el PC de los niños con suplemento yodado desde el principio de la gestación respecto a los que lo iniciaron a los 2 años: DE de $-0,94$ frente a $-0,90$ ($p < 0,005$), es decir, los niños que recibieron suplemento temprano (SP) tenían PC mayores que los de suplemento tardío (ST) y existía una gradación en función de lo precoz del inicio del suplemento con yodo. Lo mismo ocurría con la talla, ya que los niños de SP tenían más altura que los de ST. La desviación

estándar de la talla fue de $-2,13$ (SP) frente a $-2,51$ (ST) y existía igualmente una gradación en función de lo precoz del inicio del suplemento con yodo.

Cuando se analizaron los datos del DC se tomaron en cuenta los datos del Visual Motor Index (VMI) y del test de matrices de Raven (RT) (tabla III).

Estos resultados, sin embargo, muestran su escasa relevancia clínica debido al entrecruzamiento de los intervalos de confianza que se observan en la tabla III. Por tanto, aunque parece haber una mejoría en los resultados de los test psicomotores en función de la precocidad del suplemento, debemos interpretar estos resultados con mucha precaución. Ante la pregunta sobre si los suplementos yodados durante el embarazo mejoran los parámetros de DC de los niños se debe contestar que las evidencias son todavía insuficientes y se puede clasificar la recomendación como II-2-C.

¿Los suplementos de yodo administrados durante el embarazo mejoran los parámetros bioquímicos de la función tiroidea materno-fetal?

Glinöer realiza un importante ensayo clínico prospectivo²⁰, aleatorizado y doble ciego en una población de embarazadas con carencia moderada en yodo, previa-

Tabla III. Desarrollo cognitivo en función del inicio del suplemento yodado

Edad de inicio del uso del suplemento	VMI	Raven test
Primer trimestre de la gestación	84,8 (7,6) 72-102	71,9 (10,7) 60-99
Segundo trimestre de la gestación	86,2 (12,04) 62-118	75,8 (12,2) 54-122
Inicio de la gestación	86,2 (11,1) 62-118	74,7 (11,6) 53-122
Tercer trimestre de la gestación	81,5 (8,8) 61-100	74,5 (12,4) 53-112
2 años de edad	72,1 (11,2) 49-112	71,2 (12,4) 45-109

mente comprobada mediante analítica. El diseño se realiza sobre una cohorte de 2.000 mujeres embarazadas que son controladas en un gran hospital de Bruselas, donde se sabe que existe una carencia moderada en yodo, comprobada por estudios previos y por las yodurias realizadas en este grupo de mujeres. De estas 2.000 se excluyó a las que presentaban bocio, anticuerpos antitiroideos y valores extremos (por altos o por bajos) de TSH y se seleccionó a 606. En las seleccionadas se detectó en 180 la existencia de una hiperfunción tiroidea compensada, es decir, con eutiroidismo. Esto se comprobó mediante determinaciones de T3, T4, TSH, cociente T3/T4, TBG, yodurias, volumen tiroideo por ecografía y balance yodado. Posteriormente se asignaron de forma

aleatoria a uno de los tres grupos (no se precisa el sistema de aleatorización); grupo A: placebo, grupo B: suplementos de 100 mcg/día de IK y grupo C: 100 mcg/día de IK y 100 mcg/día de levotiroxina. No se precisa tampoco si se utilizaron técnicas de enmascaramiento ni cómo se realizó el doble ciego de investigadores y pacientes.

Respecto a la T4, tras el inicio del tratamiento subió en un 4% en el segundo trimestre y un 7% en el tercero para el grupo placebo (GP), mientras que el grupo B subió un 9 y un 11% y en el C un 19 y un 15%, respectivamente.

Respecto a la T3, tras el inicio del tratamiento, en el grupo A subió un 7,5 y un 9% para los trimestres segundo y tercero, cifras muy parecidas para el

grupo B, y en el grupo C se observó un decremento de un 9 y un 10%, respectivamente, de las cifras de T3.

La tiroglobulina aumentó en el GP y llegó a cifras de 51 y 65 mcg para los trimestres segundo y tercero respectivamente, frente a 26 y 28 mcg en el GB o 17 y 18 mcg en el grupo C. Estos cambios en la TGB se correlacionaron bien con las cifras de TSH.

Respecto a las yodurias, fueron muy bajas durante todo el embarazo: en el GP menos del 10% superaba los 100 mcg, frente al 38-50% del grupo B o del 49-54% del C.

El volumen del tiroides, valorado por ecografía, mostró que un 10% de las mujeres de la muestra tenía bocio, luego estas mujeres se excluyeron y entraron en el estudio tan sólo mujeres sin bocio. En el GP el tamaño del tiroides se incrementó un 30% durante la gestación y un 16% desarrolló bocio. En el grupo B el volumen tiroideo aumentó un 15% y un 10% desarrolló bocio, y estas cifras fueron respectivamente del 7 y el 10% para el grupo C.

En los recién nacidos se pudieron comprobar yodurias menores para el grupo A y niveles mayores de TBG con un 48% de RN con TBG > 100 mcg. Las cifras de TSH fueron similares. El volumen tiroideo fue un 38% mayor en el grupo A.

Al finalizar la lectura de este trabajo sacamos la conclusión de que en la población de mujeres embarazadas con carencia moderada de yodo, el embarazo lleva a un "sobreesfuerzo" de la glándula tiroidea para hacer frente a las necesidades aumentadas, lo que da lugar a mayor VT, cifras más altas de TBG, yodurias menores y cifras menores de T4. (Recomendación: I-B.) (Ensayo clínico aleatorizado y controlado. Se le asigna B al no especificar la forma de aleatorizar ni las técnicas de cegamiento).

Aunque el estudio de Glinöer apunta los posibles beneficios de los suplementos de yodo durante el embarazo y demuestra la mejoría de parámetros bioquímicos materno-fetales (recomendación: I-B), se deben hacer más estudios acerca de las consecuencias para el DC de los niños de la carencia moderada de yodo durante el embarazo para poder establecer recomendaciones claras sobre la administración de suplementos de yodo a las embarazadas.

Conclusiones

1. El suplemento con yodo, ya sea en forma de sales yodadas, agua yodada o bien yodo en forma de aceite, disminuye el tamaño del bocio y la prevalencia de éste en poblaciones yododeficientes. (II-2-B.)

2. El suplemento con yodo en forma de yoduro potásico, solo o combinado con levotiroxina, disminuye el tamaño del bocio, baja su prevalencia y eleva los niveles de T4 en poblaciones de mujeres embarazadas con yododeficiencia moderada. (I-B.)

3. Los niveles de TSH neonatal sirven para monitorizar la situación de una comunidad respecto a su suficiencia o de-

ficiencia en yodo y se correlacionan con el nivel cognitivo posterior de los niños. (II-2-A.)

4. El suplemento con yodo, ya sea en forma de sales yodadas, agua yodada o bien yodo en forma de aceite, disminuye la mortalidad infantil en poblaciones gravemente deficientes en yodo de países en vías de desarrollo. (II-2-B.)

Tabla IV. Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación de las intervenciones			
Situación clínica	Población	Resultado obtenido	Calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación
Suplementos yodados: sales, agua y aceite	General	Disminuyen la prevalencia y el tamaño del bocio	II-2-B
Deficiencia de yodo	Gestantes	Peor desarrollo cognitivo (DC) en los niños	II-2-B
Suplementos de yoduro potásico oral	Embarazadas con yododeficiencia moderada	Aumenta LT4 Disminuyen el tamaño y la prevalencia del bocio Mejoría del DC en los niños Disminuye la mortalidad infantil	I-B II-2-C II-2-B
Suplementos de yodo: sales, agua, aceite	Niños con yododeficiencia Niños con yododeficiencia grave	Mejora el desarrollo cognitivo en los que disminuye el bocio Mejoría del DC	II-2-B II-2-I
Monitorización comunitaria del trastorno de deficiencia de yodo	Recién nacidos	Valor cuantitativo del cribado neonatal con la TSH	II-2-A
Deficiencia de yodo	Gestantes	Peor DC en los niños	II-2-B

Recomendaciones de PrevInfad (tabla IV)

El pediatra de Atención Primaria debe conocer las cifras de TSH neonatal, es decir, sus valores cuantitativos. (II-2-A.)

Se recomienda el uso generalizado de sal yodada a toda la población en cantidad de 1-3 g al día según la edad. (II-2-B.)

Estrategias de búsqueda

Estrategia de búsqueda 1:

- Búsqueda en TRIPdatabase, Cochrane Library, Proquest, National Clearinghouse: "iodine" AND "TSH" AND "Neonatal" AND "Screening".
- Búsqueda en EMBASE: "iodine" AND "TSH" AND "Neonatal" AND "Screening".
- Búsqueda en MEDLINE: Search "Iodine" [MeSH] AND "Thyrotropin" [MeSH] AND "Mass Screening" [MeSH] AND "Infant, Newborn" [MeSH].

Estrategia de búsqueda 2:

- Búsqueda en TRIPdatabase, Cochrane Library, Proquest, National Clearinghouse, Fisterra: ("Iodine deficiency disorders" AND ("Neuro*" OR "Brain" OR "Development"))).

- Búsqueda en EMBASE: ("iodine" OR "iodine") AND deficiency AND disorders AND (("brain" OR "brain") OR neuro*).
- Búsqueda en MEDLINE: Search ("Iodine/administration and dosage" [MAJR] OR "Iodine/deficiency" [MAJR] OR "Iodine/therapeutic use" [MAJR] OR "Iodine/toxicity" [MAJR] "Neurologic Manifestations" [MeSH] OR "Nervous System Diseases" [MeSH] Field: All Fields Humans.

Estrategia de búsqueda 3:

- Búsqueda en EMBASE: ("iodine" OR "iodine") AND deficiency AND disorders AND (("brain" OR "brain") OR neuro*).
- Búsqueda en EMBASE: ("iodine" OR "iodine") AND deficiency AND disorders AND ("pregnancy" OR "pregnancy") AND (("brain" OR "brain") OR neuro*).
- Búsqueda en MEDLINE: Search ("Iodine/administration and dosage" [MAJR] OR "Iodine/deficiency" [MAJR] OR "Iodine/therapeutic use" [MAJR] OR "Iodine/toxicity" [MAJR]) * "Pregnancy" [MeSH] * "Neurologic Manifestations" [MeSH] OR "Nervous System Diseases" [MeSH] Field: All Fields Humans.

- Búsqueda en TRIPdatabase, Cochran Library, Proquest, National Clearinghouse, Fisterra: ("Iodine deficiency disorders" AND "Pregnancy" AND ("Neuro*" OR "Brain" OR "Development"))).

Anexo A. *Tabla de contenido de yodo de algunos alimentos (Fuente: Requejo AM, Ortega R. Nutriguía. Manual de nutrición en Atención Primaria. Madrid: Editorial Complutense; 2003) (Continúa en pág. siguiente)*

Alimento	Contenido en yodo en mcg/100 g de porción comestible
Mújol	330
Almejas, berberechos en conserva	120
Huevas frescas	117
Arenques, sardinas saladas o ahumadas	100
Ajo	94
Cigalas, langostinos, gambas, camarones	90
Bacalao salado o ahumado	60
Mero	60
Centollo, cangrejos, langosta, nécoras	35-40
Acelgas, judías verdes	32-35
Piña	30
Abadejo, bacaladilla, salmón y reo	30-34
Huevo de gallina	30-34
Cebolla, cebolleta, nabos	20
Arenque	20
Champiñón y setas	20
Ostras	18
Lenguado	18
Rábanos	17
Sardinas	16
Habas secas	16
Cacahuetes	14
Piña en almíbar	13
Anguila, angula, caballa, jurel, pescadilla	10
Sardinas en escabeche	10
Leche entera y desnatada	9
Zanahoria	9
Higado	9
Frambuesa	8,6

Anexo A. Tabla de contenido de yodo de algunos alimentos (Fuente: Requejo AM, Ortega R. Nutriguía. Manual de nutrición en Atención Primaria. Madrid: Editorial Complutense; 2003)

Alimento	Contenido en yodo en mcg/100 g de porción comestible
Atún y bonito	8
Tomate	7
Ciruelas secas	7
Lengua	6,8
Soja	6,3
Caracoles	6
Chocolate	5,5
Cerdo (magro)	5,2
Lechuga y escarola	5
Vinos de mesa	5
Empanadillas	5
Guisantes verdes	4,2
Leche de cabra	4,1
Higos secos	4
Yogur	3,5-3,8
Zumos de cítricos	3,1
Pasta	3
Limón	3
Nueces	3
Trucha	3
Patatas fritas	3
Vacuno (magro)	2,8
Maíz	2,6

Bibliografía

1. Escobar F. Apuntes históricos sobre la carencia de un micronutriente, el yodo, que ha sido y sigue siendo una rémora para el desarrollo óptimo del hombre. En: Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 29-76.

2. World Health Organization. Assessment on iodine deficiency disorders and monitoring their

elimination. Geneva: Department of Nutrition, World Health Organization; 2001. p. 107.

3. Díaz Cadórniga F. Déficit de yodo en España. Situación actual. En: Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 77-104.

4. Sullivan K, Warwick M, Norderberg D, Houston R, Maberly G. Use of thyroid stimulating hormone testing in newborns to identify iodine deficiency. J Nutrition. 1997;127:55-9.

5. Doménech E, Barroso F. Utilidad del programa de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito para la valoración de la deficiencia de yodo en Canarias. *An Esp Pediatr.* 2003;58:357-63.
6. Delange F. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency. *Acta Paediatr.* 1999;(Suppl 432):S21-4.
7. Delange F, Heidermann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period. *Biol Neonate.* 1986;49:322-30.
8. Simsek E, Karabay M, Kocabay E. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea, Turkey. *Int J Clin Pract.* 2005;59:336-41.
9. Delange F. Control of iodine deficiency in Western and Central Europe. *Cent Eur J Public Health.* 2003;11:120-3.
10. Morreale G. Yodo y embarazo. En: *Yodo y salud en el siglo XXI.* Madrid: European Pharmaceutical Law Group Group; 2004. p. 105-44.
11. Morreale G, Obregón MJ, Escobar F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3975-87.
12. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res.* 2001;55:109-14.
13. Choudhury N, Gorman KS. Subclinical prenatal iodine deficiency negatively affects infant development in Northern China. *J Nutr.* 2003;133:3162-5.
14. Argemayr L, Clar C. Suplementos de yodo para la prevención de los trastornos por déficit de yodo en los niños. En la Biblioteca Cochrane Plus 2005, n.º 1. Oxford: Update Software Ltd Issue 1, UK. John & Wiley sons; 2005. [actualizado el 25-2-2004].
15. Bleinchröd N, Burn MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationships to cognitive development In: Stanbury, editor. *The damaged brain of iodine deficiency.* New York: Cognizant Corporation; 1994. p. 195-200.
16. Gühlmezou M. Suplementos de yodo materno en áreas de deficiencia. n.º 1, 2005-05 (revisión Cochrane traducida). En la Biblioteca Cochrane Plus 2005, n.º 1. Oxford: Update Software Ltd Issue 1, UK. John & Wiley sons; 2005. [actualizado el 29-7-1997].
17. Vermiglio F. Defective neuromotor cognitive ability in iodine deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:379-84.
18. 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.
19. O'Donnell K, Rakeman MA, Cao Xue Yi, Yong Mei Z, De long N, Ma Tai, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:76-81.
20. Glinoe D. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:258-69.

