

UNIVERSIDAD DE GRANADA



Universidad de Granada

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Título: “YODOPROFILAXIS DURANTE EL EMBARAZO: REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LA GESTANTE Y EL DESARROLLO NEUROINTELECTUAL DE LA PROLE”

Doctoranda: María Berrio Miranda

Granada, a 3 de Julio de 2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: María Berrio Miranda
ISBN: 978-84-9125-335-8
URI:<http://hdl.handle.net/10481/41015>

COMPROMISO DE RESPETO DE LOS DERECHOS DE AUTOR

El doctorando María Berrio Miranda y los directores de la tesis José Antonio Lobón Hernández, Piedad Santiago Fernández y José Antonio Muela Martínez garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, a 3 de Julio de 2015

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.:

Fdo.:

DÑA. PIEDAD SANTIAGO FERNÁNDEZ, FACULTATIVO ESPECIALISTA DEL ÁREA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO CIUDAD DE JAÉN.

CERTIFICA:

Que Dña. MARÍA BERRIO MIRANDA ha realizado bajo mi dirección el trabajo de la presente TESIS DOCTORAL, sobre el tema:

“YODOPROFILAXIS DURANTE EL EMBARAZO: REPERCUSIÓN SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LA GESTANTE Y EL DESARROLLO NEUROINTELECTUAL DE LA PROLE”, que ha finalizado con aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su presentación para obtener el grado de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, a 3 de Julio de 2015

Fdo. Dña. Piedad Santiago Fernández.

**D. JOSÉ ANTONIO LOBÓN HERNÁNDEZ, ENDOCRINÓLOGO Y
PROFESOR TITULAR EN LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA**

CERTIFICA:

**Que Dña. MARÍA BERRIO MIRANDA ha realizado bajo mi dirección el
trabajo de la presente TESIS DOCTORAL, sobre el tema:**

**“YODOPROFILAXIS DURANTE EL EMBARAZO: REPERCUSIÓN
SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LA GESTANTE Y EL DESARROLLO
NEUROINTELECTUAL DE LA PROLE”, que ha finalizado con
aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su
presentación para obtener el grado de Doctora, siempre que así lo
considere el Tribunal que designe la Universidad de Granada.**

Granada, a 3 de Julio de 2015

Fdo. D. José Antonio Lobón Hernández.

**D. JOSÉ ANTONIO MUELA MARTÍNEZ, PSICÓLOGO Y PROFESOR
TITULAR EN LA FACULTAD DE PSICOLOGÍA DE JAÉN**

CERTIFICA:

**Que Dña. MARÍA BERRIO MIRANDA ha realizado bajo mi dirección el
trabajo de la presente TESIS DOCTORAL, sobre el tema:**

**“YODOPROFILAXIS DURANTE EL EMBARAZO: REPERCUSIÓN
SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LA GESTANTE Y EL DESARROLLO
NEUROINTELECTUAL DE LA PROLE”, que ha finalizado con
aprovechamiento, habiendo sido revisado y estando conforme con su
presentación para obtener el grado de Doctora, siempre que así lo
considere el Tribunal que designe la Universidad de Granada.**

Granada, a 3 de Julio de 2015

Fdo. D. José Antonio Muela Martínez

ÍNDICE

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN:

1.- El yodo: un micronutriente esencial

1.1.- Fuentes naturales de yodo

2.- Anatomía y fisiología tiroidea

2.1.- Anatomía y desarrollo del tiroides

2.2.- Síntesis de hormonas tiroideas (HT)

2.2.1.- Transporte y metabolismo del yodo

2.2.2.- Organificación y formación de yodotironinas

2.2.3.- Transporte y metabolismo de hormonas tiroideas (HT)

3.- Fisiología tiroidea en la gestante

4.- Fisiología tiroidea fetal:

4.1.- Primera mitad de la gestación: sin función tiroidea fetal

4.2.- Segunda mitad de la gestación: aparece función tiroidea fetal

5.- Deficiencia de yodo durante la gestación:

5.1.- Fisiopatología del yodo

5.2.- Fisiopatología tiroidea de la gestante en el déficit de yodo

5.3.- Fisiopatología fetal en el déficit de yodo

5.4.- Repercusión de la deficiencia de yodo sobre la gestación y su prole:

5.4.1.- Repercusión del déficit de yodo sobre la gestación

5.4.2.- Repercusión sobre la inteligencia del recién nacido en zonas con déficit de yodo:

5.4.2.1.- Definición de inteligencia y de desarrollo mental

5.4.2.2.- Desarrollo neurointelectual en el déficit severo de yodo:
Cretinismo Endémico

5.4.2.3.- Desarrollo neurointelectual en zonas con deficiencia leve a moderada de yodo

5.4.3.- Otras manifestaciones clínicas de déficit leve/moderado de yodo

6.- Medidas de yodoprofilaxis

6.1.- ¿Qué es el “uso universal de sal yodada”?

6.2.- Importancia del DY durante la gestación

7.- Situación yódica en el mundo

8.- Situación yódica en España

9.- Controversias de la suplementación con yodo

10.- Conclusiones a cerca de la importancia del yodo

2.- OBJETIVOS

2.1.- Hipótesis de trabajo

2.2.- Objetivos del estudio

3.- PACIENTES Y MÉTODOS

3.1.- Pacientes

3.1.1.- Consentimiento Informado (Anexo 1)

3.1.2.- Criterios de Inclusión

3.1.3.- Criterios de Exclusión

3.2.- Métodos

3.2.1.- Diseño del Estudio

3.2.2.- Variables a estudiar

3.2.3.- Recogida de datos y fuentes de información (Anexo 2)

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.- Análisis estadístico

4.2.- Sesgos del estudio

4.3.- Aspectos éticos de la investigación

4.4.- Autorización Comité de Ética CH Jaén (Anexo 3)

5.- RESULTADOS Y PUBLICACIONES

5.1.- Variables socio-demográficos y antropométricas

5.2.- Ingesta de sal yodada

5.3.- Estudio de la función tiroidea durante la gestación

5.3.1.- Valores de TSH

5.3.1.1- TSH en la totalidad de gestantes

5.3.1.2.- TSH en función de los grupos de tratamiento

5.3.1.3.- Valores de normalidad de TSH en función del trimestre de gestación.

5.3.2.- Valores de T4L

5.3.2.1.- T4L en la totalidad de gestantes

5.3.2.2.- T4L en función de los grupos de tratamiento

5.3.2.3.- Valores de normalidad de T4L en función del trimestre de gestación

5.3.4.- Valores de T3L

5.3.4.1.- T3L en la totalidad de las gestantes

5.3.4.2.- T3L en función de los grupos de tratamiento

5.3.4.3.- Valores de normalidad de T3L en función del trimestre de gestación

5.3.5.- Valores de Tiroglobulina (TG)

5.3.5.1.- TG en la totalidad de las gestantes

5.3.5.2.- TG en función de los grupos de tratamiento

5.3.5.3.- Valores de normalidad de TG en función del trimestre de gestación

5.3.6.- Valores de β -HCG

5.3.6.1.- β -HCG en la totalidad de las gestantes

5.3.6.2.- β -HCG en función de los grupos de tratamiento

5.4.- Yoduria en el embarazo

5.4.1 - Yoduria en la totalidad de las gestantes

5.4.2 - Yoduria en función de los grupos de tratamiento

5.5.- Estudio de autoinmunidad tiroidea

5.5.1.- Autoinmunidad tiroidea en la totalidad de gestantes

5.6.- Volumen tiroideo de las gestantes

5.6.1.- VT en la totalidad de gestantes

5.6.2.- VT en función de los grupos de tratamiento

5.7.- Resultados obstétricos

5.8.-Volumen tiroideo en los recién nacidos (RN)

5.8.1.- VT de los RN del total de gestantes estudiadas

5.8.2.- VT de los RN en función de los grupos de tratamiento

5.9.-Función tiroidea y yoduria postparto

5.9.1.- Función tiroidea postparto y yoduria en el total de gestantes

5.9.2.- Función tiroidea postparto y yoduria en función de los grupos de tratamiento

5.10.-Contenido de yodo en la leche materna

5.10.1- Contenido de yodo en la totalidad de gestantes

5.10.2.- Contenido de yodo en función de los grupos de tratamiento

5.11.- Ingesta de sal yodada previa al embarazo vs reciente: yoduria y función tiroidea

5.12.- Objetivo principal del estudio: medida de desarrollo intelectual en los hijos/as

5.12.1.- Medidas de desarrollo intelectual en la totalidad de los niños

5.12.2.- Medidas de desarrollo intelectual en función de los grupos de tratamiento

5.12.3.- Medidas de desarrollo intelectual en relación con la función tiroidea materna y del recién nacido

5.13.- Publicaciones

6.- DISCUSIÓN

6.1.- Consumo de sal yodada (SY)

6.2.- Yoduria durante los tres trimestres de gestación

6.3.- Yoduria y TSH del cordón del recién nacido (RN)

6.4.- Función tiroidea: valoración de rangos de referencia

6.5.- Relación entre la ingesta de SY, TSH y HT

6.6.- Autoinmunidad tiroidea y suplementación yódica

6.7.- Volumen tiroideo materno y del recién nacido (RN)

6.7.1.- Volumen tiroideo materno

6.7.2.- Volumen tiroideo del RN

6.8.- Desarrollo psicomotor de la prole y suplementación yódica

6-9.- Debilidades y fortalezas del estudio

7.- CONCLUSIONES

8.- BIBLIOGRAFÍA

9.- ANEXOS

SUBVENCIONES

El estudio que ha servido de base para la presente tesis doctoral ha contado con financiación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

El proyecto becado se denomina “Yodoprofilaxis durante el embarazo: repercusión sobre la función tiroidea de la gestante y desarrollo neurointelectual de la prole” (número de expediente PI-0469/09).

PREMIOS DE INVESTIGACIÓN OTORGADOS:

1.- Premio a la mejor comunicación oral realizada en el Congreso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (Sevilla, 2011).



36° Congreso

Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición

Sevilla, 17-19 Noviembre 2011

COMITÉ CIENTÍFICO

María Victoria Cózar León
Marisa Fernández Soto
Alfonso Gentil Baldrich
Isabel Mancha Doblas
Francisco Morales García
Alberto Moreno Carazo
José Luis Pereira Cunill
Federico Relimpio Astolfi
Carmen Ruiz Trillo
Francisco Vilchez

COMITÉ ORGANIZADOR

PRESIDENTE
Alfonso Leal Cerro

VICEPRESIDENTE
Elena Navarro González

SECRETARIO
Alfonso Soto Moreno

TESORERO
Eva Venegas Moreno

VOCALES
Domingo Acosta Delgado
Elena Díos Fuentes
Begoña Duarte Casa
Emilio García García
Natividad García Hernández
Pedro Pablo García Luna
Raquel Guerrero Vázquez
Fernando Losada Viñau
M^o Asunción Martínez Brocca
Concepción Muñoz
Alfonso Pumar López
Pilar Serrano Aguayo



PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN PRESENTADA AL CONGRESO EN ENDOCRINOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

SUPLEMENTACIÓN YÓDICA EN GESTANTES: INFLUENCIA
EN EL DESARROLLO NEUROPSICOLÓGICO DE LA PROLE

AUTORES:

Santiago Fernández, Piedad; Berrio Miranda, María; Rodríguez
Muñoz, Álvaro; Muela Martínez, José Antonio; Gutiérrez
Alcántara, Carmen; Sánchez Malo, Carolina; Moreno Carazo,
Alberto; Martínez Parra, Pilar; Soriguer, Federico

CH Jaén. Universidad de Jaén.

Y para que conste a los efectos oportunos, expedimos el presente
certificado en Sevilla, a 19 de Noviembre de 2011.



FRANCISCO TIMAHONES MADUEÑO
PRESIDENTE SAEN

ALFONSO LEAL CERRO
PRESIDENTE COMITÉ ORGANIZADOR LOCAL

2.- Premio a la mejor publicación del Colegio de Médicos de Jaén año 2014



**ILUSTRE COLEGIO OFICIAL DE MÉDICOS
DE LA PROVINCIA DE JAÉN**

XXV CONVOCATORIA PREMIOS 2.014
PREMIO
AL MEJOR TRABAJO CIENTIFICO PUBLICADO

Otorgado al titulado “EL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO EN LOS NIÑOS/NIÑAS ES INDEPENDIENTE DEL USO DE SAL YODADA O SUPLEMENTOS DE YODO DURANTE LA GESTACIÓN”, publicado en la revista “British Journal of Nutrition”, cuya primer firmante colegiada en esta Ilustre Corporación, es D^a. Piedad Santiago Fernández, con la colaboración de D^a. Inés Velasco López, D. José Antonio Muela Martínez, D. Baltasar Sánchez Muñoz, D^a. Julia Martínez Ferrol, D. Álvaro Rodríguez Muñoz, D^a. María Berrio Miranda, D^a. Carolina Gutiérrez Repiso, D^a. Mónica Carreira Soler, D. Alberto Moreno Carazo, D. Eduardo García Fuentes y D. Federico C.-Soriguer Escofet.

Jaén a 23 de Octubre de 2.014

Vº.Bº.
El Presidente

El Secretario

UNIDADES DE MEDIDA

g: gramos

μg o mcg: microgramos

$\mu\text{g}/\text{día}$ o mcg/día: microgramos por día

$\mu\text{g}/\text{l}$ o mcg/l: microgramos por litro

mg/día: miligramos por día

ml/minuto: mililitros por minuto

mUI/l: miliunidades por litro

$\mu\text{UI}/\text{ml}$: microunidades internacionales por mililitro

ABREVIATURAS DEL TEXTO

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

ATA: American Thyroid Association

AI: Autoinmunidad

β -HCG: Beta Gonadotropina Coriónica Humana

CI: Cociente intelectual

CV: Coeficiente de variación

CCAA: Comunidad Autónoma

DY: Déficit de yodo

DS: Desviación estándar

DT: Desviación típica

EAT: Enfermedad autoinmune tiroidea

HSC: Hipotiroidismo subclínico

HT: Hormonas tiroideas

ICCIDD: International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders

ID: Intestino delgado

IMC: Índice de masa corporal

LM: Lactancia materna

MDI: Índice de desarrollo mental

MDS: Escala de desarrollo mental

NIS: Simportador sodio/yoduro

OMS: Organización mundial de la salud

PDI: Índice de desarrollo psicomotor

PDS: Escala de desarrollo psicomotor

P: Percentil

RN: Recién nacido

RM: Retraso mental

SY: Sal yodada

TDAH: Síndrome de trastorno de hiperactividad y déficit de atención

TDI: Índice de desarrollo total

TBG: Proteína transportadora de tiroxina

TG: Tiroglobulina

TM: Tamaño muestral

TSH: Hormona estimulante del tiroides. Tirotropina.

TPO-Ac: Anticuerpos antiperoxidasa

TSI: Thyroid stimulating Inmunoglobulins

T3: Triyodotironina

T3L: Triyodotironina libre

T4: Tiroxina

T4L: Tiroxina libre

T4T: Tiroxina total

TRH: Hormona liberadora de tirotropina

VT: Volumen tiroideo

1.- INTRODUCCIÓN

1.- El yodo: un micronutriente esencial

El yodo es un micronutriente esencial para el organismo y debe de aportarse a través de los alimentos. Está presente en el cuerpo humano en muy escasa cantidad (15 a 20 mg, esencialmente en el tiroides) y su única función es constituir un elemento esencial en la síntesis de las hormonas tiroideas (HT) (Kasper et al, 2005; Kopp et al, 2008). Las HT, tiroxina (T4) y 3,5,3'-triyodotironina (T3) son necesarias durante todas las fases de la vida, ya que son primordiales en el crecimiento y en la regulación del metabolismo. Además, son indispensables para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), especialmente durante el periodo embrionario-fetal, pues la insuficiencia de estas hormonas en dicho momento se acompaña de lesiones y defectos neurológicos permanentes e irreversibles (WHO, 2007). Ambas hormonas contienen yodo, cuatro átomos por molécula en el caso de la T4 y tres en el caso de la T3, lo que representa el 65% y 59% de su peso, respectivamente. Sin yodo no es posible su síntesis, y a lo largo de la evolución no han aparecido otras hormonas capaces de sustituirlas (Morreale de Escobar et al, 2002).

1.1.- Fuentes naturales de yodo:

Los pescados del mar han sido tradicionalmente la principal fuente de yodo en la dieta. También lo son las algas, los mariscos y los mamíferos marinos como ballenas y focas (Arena et al, 2005). Su presencia en los alimentos depende de factores geológicos ya que gran parte de Europa quedó cubierta por glaciares y durante el deshielo, este mineral se disolvió en las aguas resultantes y fluyó hacia los mares, donde se concentró. Como consecuencia, el contenido en yodo de la superficie de la tierra se empobreció, sobre todo, en zonas del interior y de montaña, lo cual provocó una carencia en la ingesta de este mineral tanto en humanos y como animales, que se ha intentado solventar suplementando con yodo los piensos de animales (Girelli et al, 2004; Bader et al, 2005), con lo que sus carnes y derivados (como la leche) tendría mejor nivel de yodación. A pesar de estas medidas, resulta difícil cubrir las necesidades diarias de yodo a través de la dieta, y en la práctica, esta deficiencia se evitaría usando además, sal yodada (SY) (Wu et al, 2002).

2.- Anatomía y fisiología tiroidea

2.1.- Anatomía y desarrollo del tiroides:

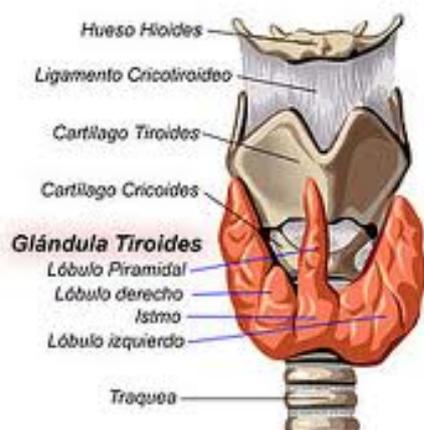


Figura 1.1.- Anatomía del tiroides

El tiroides se localiza en el cuello, en posición anterior a la tráquea, consta de dos lóbulos conectados por un istmo y está muy vascularizado. Los nervios laríngeos recurrentes la atraviesan en los bordes laterales siendo crucial su identificación durante la cirugía con el fin de evitar la parálisis de las cuerdas vocales (Figura 1.1).

El desarrollo del tiroides está controlado por factores de transcripción: el TTF-1 (thyroid transcription factors) y el TTF-2. De forma combinada, dirigen por un lado el desarrollo de las células tiroideas y por otro la inducción de genes específicos que codifican la tiroglobulina (TG), la peroxidasa tiroidea (TPO), el simportador de sodio/yoduro (NIS) y el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH-R). Las mutaciones de estos factores de transcripción del desarrollo o de sus genes diana son causa de agenesia tiroidea, y pueden derivar en hipotiroidismo congénito. Esta es una entidad lo suficientemente frecuente (alrededor de 1 por cada 4000 RN), grave y fácil de diagnosticar y tratar como para que en la actualidad se realice su detección sistemática neonatal en la mayor parte de los países industrializados. Ya que además, el tratamiento precoz con restitución de hormona tiroidea evita la aparición de anomalías del desarrollo potencialmente graves (Olivieri et al, 2013).

2.2.- Síntesis de las hormonas tiroideas (HT):

La biosíntesis de HT sucede en varias etapas:

2.2.1.- Transporte y metabolismo del yodo:

El yodo de la dieta tras su reducción a yoduro es absorbido en el intestino delgado (ID) proximal. La absorción gastrointestinal del yodo es cercana al 100% tras la ingesta de sales de yoduro de potasio disueltas en agua (Ganong et al, 2006). La glándula tiroides capta un tercio del yoduro absorbido y también se distribuye a otros tejidos que acumulan yodo como son la glándula mamaria siendo secretado por la leche materna (LM), las glándulas salivares y la mucosa gástrica (Hannan et al, 2009).

La captación de yoduro por el tiroides está mediada por el simportador NIS, que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares y está sometido a una estrecha regulación por el aporte dietético, de tal modo que niveles bajos de yodo aumentan la producción de NIS y estimulan la captación, mientras que niveles elevados de yodo suprimen su expresión y la captación. Las mutaciones del gen que codifica el NIS son causa de hipotiroidismo congénito, hecho que pone de relieve su importancia en la síntesis de HT. Estudios realizados en el ID de rata y ratón (Nicola et al, 2009) han localizado la expresión del NIS a nivel de la membrana apical de los enterocitos, indicando que éste no sólo transporta yodo a nivel tiroideo, sino que es crucial en la absorción de yodo intestinal (Figura 1.2). El otro transportador de yodo es la Pendrina, que se localiza en la superficie apical de las células tiroideas y se encarga de la salida de yodo hacia la luz folicular. La mutación del gen PENDRIN produce el “Síndrome de Pendred” caracterizado por defectos en la organificación del yodo, bocio y sordera sensitivo neuronal (Larry et al, 2006).

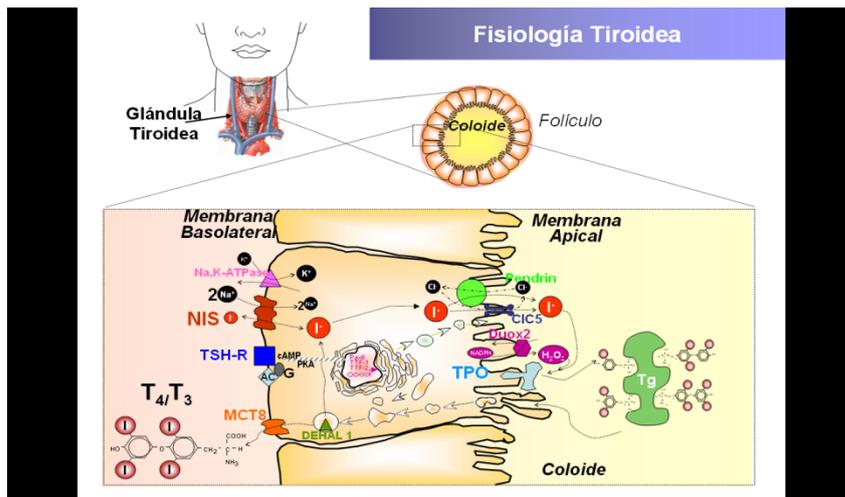


Figura 1.2.- Fisiología tiroidea. Adaptado De la Vieja et al, *Physiological Review* 2010

El yodo que no utiliza el tiroides, es filtrado por el riñón y eliminado por la orina. En condiciones normales, con una ingesta diaria de yodo de 150 mcg, el aclaramiento renal de yodo es de 10-25 ml/min (media 17 ml/min), a través principalmente de la filtración glomerular, sin que exista evidencia de secreción tubular o transporte activo (Farreras-Rozman, 2008). En situaciones de hiperfiltración glomerular, como ocurre en el embarazo, se elimina en exceso el yodo y como mecanismo compensador, el tiroides aumenta su captación aumentando de volumen. En zonas con una ingesta de yodo moderada, el embarazo puede producir un balance negativo de yodo, y una depleción del "pool" de yodo tiroideo de hasta un 40% a lo largo del embarazo (Fernández Soto et al, 1998).

2.2.2.- Organificación del yodo y formación de yodotironinas

Una vez que el yoduro penetra en el tiroides, éste es transportado a la membrana apical de las células foliculares, donde se oxida y el átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la TG. Las yodotirosinas de la TG se acoplan mediante un enlace éter en una reacción catalizada por la TPO, pudiéndose formar tanto T₄ como T₃, dependiendo del número de átomos de yodo presentes. Tras el acoplamiento, la TG es devuelta al interior de la célula tiroidea donde es procesada en los lisosomas para liberar T₄ y T₃. Las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT) no acopladas se desyodan

por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla el yoduro que no se utilizó en la síntesis de HT (Figura 1.3).

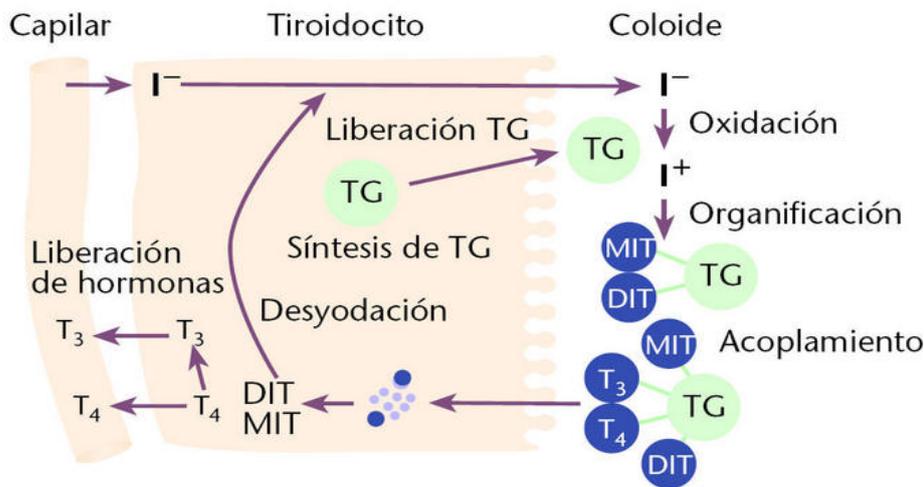


Figura 1.3.- Organificación de yodo y formación de yodotironinas

2.2.3.- Transporte y metabolismo de las hormonas tiroideas (HT):

En condiciones normales, el tiroides secreta 20 veces más de T₄ que de T₃. Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas: la globulina de unión a la tiroxina (TBG), la trastiretina (TTR) y la albúmina. Dentro de las funciones de las proteínas séricas de unión destacan el aumento de la reserva de hormona circulante, el retraso en la depuración hormonal y la regulación del suministro de hormonas a determinadas regiones tisulares.

El selenio y el hierro son iones que intervienen también en el transporte y en la síntesis de HT. Además, hay tres deiodinasas yodotironina-selenio-dependientes (DI, DII, y DIII) que pueden tanto activar como inactivar las HT. Por esto, el selenio se considera también un micronutriente esencial para el desarrollo normal, el crecimiento y el metabolismo. De esta manera, su carencia puede exacerbar los efectos de la deficiencia de yodo, algo similar a lo que ocurre con la deficiencia de vitamina A o de hierro (Triggiani et al, 2009).

3.- Fisiología tiroidea en la gestante:

Un embarazo normal trae consigo una serie de cambios fisiológicos y hormonales que modifican la función tiroidea. Motivo por el cual las pruebas de laboratorio de la función tiroidea deben de ser interpretados cuidadosamente durante el embarazo. Glinoer et al, 2013 define cuales son los principales cambios del metabolismo tiroideo durante la gestación:

- a) Un marcado aumento en los niveles séricos de T4 ligada a proteínas.
- b) Un descenso en la concentración de T4L, que es mayor cuando hay restricción o deficiencia franca de yodo.
- c) Una disminución de la TSH basal en el primer trimestre y al final de la gestación.
- d) La β -HCG se incrementa tras la fecundación del óvulo, teniendo un efecto estimulador del receptor de TSH por la homología estructural con ésta, función "TSH like".
- e) Modificaciones en el metabolismo periférico de las HT maternas.
- f) La TBG se eleva hasta el doble durante la gestación debido a que los estrógenos estimulan su síntesis y a que se reduce su aclaramiento renal por cambios en su glucosilación. Esta situación comporta también una elevación sérica de T4 total que se produce sobre la semana 10 de la gestación y se mantiene hasta el momento del parto.

4.- Fisiología tiroidea fetal:

La glándula tiroidea fetal aparece en forma de proliferación epitelial en el suelo de la faringe anterior en la línea media, desde aquí unida a la lengua desciende a través del conducto tirogloso alcanzando su posición final a las 7 semanas de gestación. Adquiere su forma bilateral a las 9 semanas e inicia el atrapamiento activo de yodo hacia las 12 semanas de embarazo (Sadler et al, (2009) Lagman Embriología Médica).

La producción de las HT fetales comienza aproximadamente en la semana décimo tercera de gestación, pero no es hasta la semana 20 cuando se inicia una regulación de la síntesis tiroidea por el eje hipofisario fetal mediante la TSH.

Por este motivo, cerca del nacimiento, el feto mantiene cifras de TSH, T4, TBG y T4L similares a las del adulto pero la T3 y T3L siguen manteniéndose bajas hasta después del nacimiento posiblemente por la elevada actividad de la DIII en los tejidos fetales y útero-placentarios (Burrow et al, 1994).

4.1.- Primera mitad de gestación: sin función tiroidea fetal

Las HT que presenta el feto en estas semanas de gestación provienen de la madre, ya que su tiroides aún es inmaduro para sintetizarlas (Morreale de Escobar et al, 2004). Los tejidos fetales (Compeuré et al, 1993) tienen receptores para estas hormonas, por lo que cumplen una función biológicamente activa, sobre todo a nivel del desarrollo del SNC del feto.

Las concentraciones de T3 y T4 fetales vienen marcadas por dos factores: la actividad de DII y DIII fetales y placentarias, y por la cantidad de T4 materna. El paso de T4 materna a los tejidos embrionarios o fetales está principalmente regulado por la DIII placentaria que es una enzima independiente de la función tiroidea materna y actúa como protector al paso excesivo de T4 a los tejidos fetales y sus posibles consecuencias nocivas

(Mujde et al, 2013). Por lo tanto, la membrana amniótica contribuye a la regulación de yodo y la transmisión materno-fetal de hormona tiroidea.

Las enzimas reguladoras fetales (DII y DIII) funcionan de manera independiente de la función tiroidea materna y el único factor limitante será la concentración de T4 materna (Morreale de Escobar et al, 2004). Por tanto, la hipotiroxinemia materna provoca un menor paso de T4 al feto y una disminución de T3L a nivel cerebral lo que provocará a su vez alteraciones de la migración neuronal y de la estructura cortical fetal (Ausó et al, 2004; Morreale de Escobar et al, 2007).

4.2.- Segunda mitad de gestación: aparece función tiroidea fetal

La glándula tiroidea fetal comienza a sintetizar T4L aproximadamente hacia el final de la décimo tercera semana de gestación, pero es hacia la mitad del embarazo cuando se activa el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo fetal, y aparece la TSH hipofisaria, aunque esta es inmadura y no funciona correctamente (déficit de retroalimentación negativa). Hacia la semana veinteva, el tiroides fetal también tiene actividad, pero esta función no es suficiente para el complejo desarrollo del feto el cual sigue dependiendo del paso de hormona materna. Esta transferencia no se interrumpirá en toda la gestación, de forma que sigue constituyendo un 25-50%, de la T4 asequible al cerebro del feto para la generación intracelular de T3 (Ares et al, 2003; Morreale de Escobar, 2004). En la siguiente figura se aprecia la importancia de la T4 de la madre y del niño en las diferentes etapas del feto y del RN (Figura 1.4).

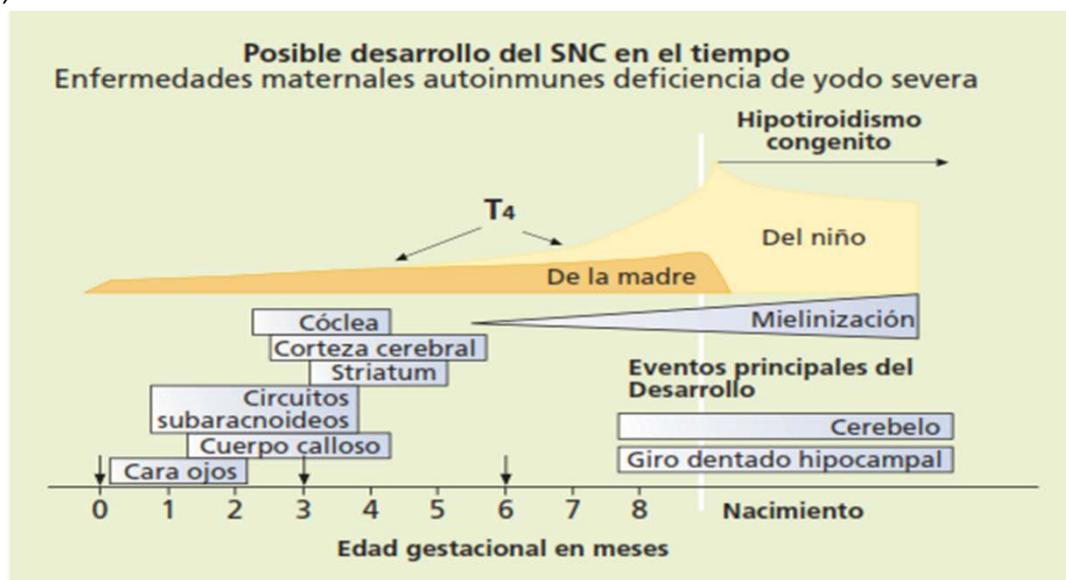


Figura 1.4.- Posible desarrollo del SNC fetal en el tiempo

La TSH de la madre se eleva progresivamente conforme avanza la gestación y se mantiene elevada hasta el nacimiento, momento en el que disminuye de forma brusca, coincidiendo con el pico fetal de TSH al nacer que conlleva a un aumento de T3L y T4L fetal que contrarresta el posible déficit de hormona de origen materno (Ares et al, 2013).

En recién nacidos prematuros no se observa el pico de TSH y éste es mucho menos acentuado cuanto más prematuro resulte el parto (Neale et al, 2004; Fisher et al, 2007; Ibrahim et al, 2007). Este hallazgo refleja un estado de hipotiroidismo hipotalámico-hipofisario transitorio o hipotiroidismo central. La elevada morbilidad observada en estos niños se ha asociado con las mayores reducciones de los niveles séricos de T4 total, T3 total, TBG y TSH y a los niveles variables de T4 libre y T3 reversa simulando el “Síndrome del eutiroides enfermo” de los adultos (Ares et al, 2008).

5.- Deficiencia de yodo durante la gestación.

5.1.- Fisiopatología del yodo

En condiciones de adecuado aporte de yodo, la glándula tiroidea secreta cantidades de T4 muy superiores a las de T3. No obstante, la T3 es la forma más activa, la que se une a los receptores nucleares para desencadenar sus efectos biológicos (Calvo et al, 2002). Pero las concentraciones de T4L y de T3L se asemejan, en ellas intervienen tres enzimas bien caracterizadas, denominadas yodotironina-desyodasas DI, DII y DIII que se diferencian entre sí por sus preferencias por el sustrato, su distribución en diferentes tejidos y sus inhibidores específicos:

- La DI es una enzima crucial para transformar gran parte de la T4 en T3. Su actividad aumenta cuando hay un exceso de HT, y disminuye cuando estas escasean.
- La DII genera también T3 a partir de T4 por desyodación del átomo de yodo en posición 5, pero se regula de forma opuesta a la D1: cuando disminuye la concentración de T4, aumenta esta enzima y viceversa. Se encuentra entre otros tejidos en el cerebro, grasa parda marrón e hipófisis.
- La DIII desyoda la T4 y la T3 en el átomo de yodo en posición 5 del anillo interno y transforma ambas yodotironinas en metabolitos inactivos como son la T3 y T2 inversas (rT3 y rT2), por lo que su principal acción es la inactivación de las dos hormonas (Morreale de Escobar et al, 2005; Pedraza et al, 2006).

Contrariamente a lo que se ha venido defendiendo durante el siglo XX, existe transferencia de T4 y T3 de la madre al embrión desde el comienzo de la gestación, pues se ha demostrado la presencia de T4 en el líquido amniótico, que circunda a este a las 4 semanas de la fecundación (Calvo et al, 2002; Bernal et al, 2005; Koibuch et al, 2005).

5.2.- Fisiopatología tiroidea de la gestante en el déficit de yodo (DY):

Si la carencia de yodo persiste en el tiempo, se pone en marcha un mecanismo compensador que tiene como objetivo “ahorrar” parte del yodo ingerido. Se produce una secreción preferencial de hormona triyodotironina (T3) en detrimento de la producción de tiroxina (T4), que decae ostensiblemente.

La T3 es la forma metabólicamente activa de la hormona a nivel periférico y consigue cubrir varios objetivos:

- Mantiene al sujeto en condiciones de “normalidad” metabólica.
- Evita el ascenso progresivo de la TSH hipofisaria.
- Ralentiza el proceso de hiperplasia de la glándula tiroidea.

Esto permite mantener un nivel de hormonas “funcionales” adecuado pero a expensas de una hipotiroxinemia materna (Negro et al, 2011; Suárez et al, 2013). De aquí se deriva la necesidad de asegurar una adecuada ingesta o aporte de yodo extra a la mujer gestante y lactante y que los requerimientos durante esta fase sean superiores a los de los adultos sanos.

5.3.- Fisiopatología fetal en el déficit de yodo (DY):

Si el DY es muy importante en la primera mitad de gestación provocará una hipotiroxinemia materna la cual, determinará niveles insuficientes de T4 y T3 fetales para el desarrollo óptimo de la corteza cerebral (Morreale de Escobar, 2004). A partir de la semana 20 de gestación, cuando el feto tiene activo ya su propio eje tiroideo y secreta sus propias hormonas, la hipotiroxinemia materna sigue siendo nociva, ya que la función tiroidea fetal es insuficiente para cubrir las necesidades existentes.

El feto se protege frente a la hipotiroxinemia materna estimulando su tiroides, así aumentarán la TSH y la TG fetal para facilitar la captación de yodo y aparecerá bocio fetal en el intento de mantener los niveles de T4L normales (Glinoe et al, 1992).

5.4.- Repercusión de la deficiencia de yodo sobre la gestación y su prole:

El DY constituye una de las enfermedades carenciales más frecuentes del mundo (Skeaf et al, 2011). El bocio no es la única manifestación de la carencia de yodo, sino que aparecen otros “trastornos por deficiencia de yodo” (TDY), (Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination A guide for programme managers WHO/ICCIDD/UNICEF 2001) y que se recogen en la tabla 1.1, en función de la etapa de la vida que se produzca (Ghassabian et al, 2011):

Edad	Repercusiones
Cualquier Edad	Bocio, hipotiroidismo, alteración de las capacidades mentales, aumento de la susceptibilidad a radiaciones nucleares
Feto	Aborto, muerte fetal, anomalías congénitas, aumento de mortalidad perinatal, cretinismo neurológico y mixedamatoso, deficiencia mental y déficit motores
Recién Nacido	Hipotiroidismo neonatal
Niños y Adolescentes	Retraso mental y del desarrollo físico
Adultos	Bocio y sus complicaciones

Tabla 1.1.- El espectro de los desórdenes por déficit de yodo (Adaptado de Hetzel, Laurberg y cols)

5.4.1- Repercusión de la deficiencia de yodo sobre la gestación

Una función tiroidea normal es esencial para asegurar una gestación y parto a término normales (Krasas et al, 2010; Männistö et al, 2010). Las alteraciones funcionales tiroideas, tanto hiper como hipotiroidismo conllevan repercusiones evidentes sobre la madre y el feto (Casey et al, 2005).

Las consecuencias del DY en relación con la gestación pueden agruparse en las siguientes:

a) Aumento del volumen tiroideo materno:

El incremento del tamaño tiroideo (bocio) es parte del mecanismo compensador ante el DY, que se atenúa si se administra yodo durante el embarazo (Shi L et al, 1998). Berghout en 1998 hace una revisión de 15 publicaciones sobre cambios del volumen tiroideo (VT) durante el embarazo, y encuentra una relación directa entre el aumento del VT ecográfico y la ingesta de yodo en la embarazada (Berghout et al, 1998).

Parece bastante evidente que cuando el aporte de yodo se restringe, o es claramente deficiente durante el embarazo, se produce una estimulación glandular excesiva con un aumento del tamaño tiroideo para intentar compensar el déficit del mineral (Figura 1.5):

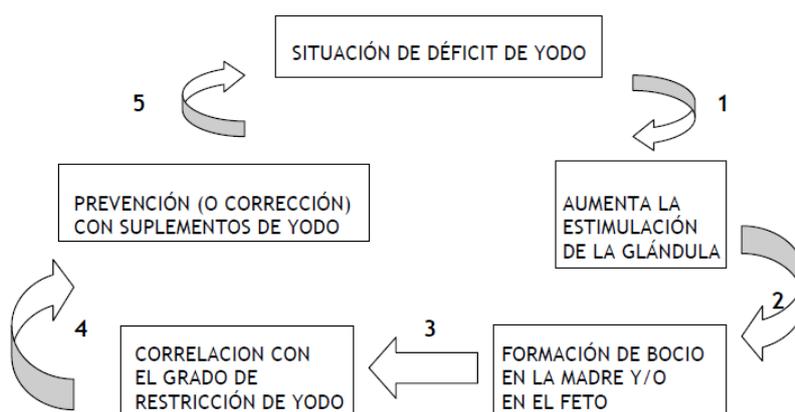


Figura 1.5- Representación del círculo vicioso que se produce en situaciones de déficit de yodo

b) Infertilidad:

La infertilidad considerada como abortos repetidos involuntarios y mortinatos se ha asociado con un bajo nivel de yodo, incrementándose el riesgo a mayor déficit.

En el caso de DY leve-moderada, los resultados son dispares; en un estudio realizado en ratas muestra como en la DY leve-moderada no hay compromiso en la T3 materna, y la biodisponibilidad de esta hormona en el ovario incluso está aumentada, sin afectarse la capacidad reproductiva de la rata hembra (Pedraza PE et al, 2006). Esta teoría ha sido apoyada por autores como Sundari y cols, que comprobaron que estos animales sometidos a dietas restrictivas en yodo o con presencia de bociógenos no ven afectado su potencial reproductivo (Sundari et al, 2007).

Sin embargo, estudios más recientes, no apoyan estas teorías experimentales y certifican una mayor incidencia de abortos en mujeres que viven en áreas con deficiencias leves-moderadas de yodo, en las que la reserva tiroidea se encuentra comprometida (Fadeyev et al, 2013).

Lo que si queda más claro es como en áreas con DY severo, la corrección de éste reduce las tasas de aborto y de muertes fetales intrauterinas (Zimmerman et al, 2012). En Senegal en el año 2000, se encontró que las mujeres con mal estado nutricional yódico presentaban hasta cuatro veces más riesgo de abortos en comparación con las mujeres que tenían una buena nutrición yódica (Dillon et al, 2000).

d) Anomalías Congénitas:

En zonas con severa DY aparece el término “Síndrome de déficit de yodo congénito” en las que se incluyen el cretinismo endémico y el mixedematoso. El cretinismo se caracteriza por retraso mental (RM) y del crecimiento, originándose cuando los niños no reciben yodo u HT durante las primeras etapas de la gestación o no se detecta el hipotiroidismo en el screening neonatal (Remer et al, 2010).

En regiones donde la deficiencia es leve-moderada el principal efecto se ejerce sobre el SNC del feto, afectando de forma especial al desarrollo de la corteza cerebral. Esta repercusión ha sido demostrada a nivel experimental y se tratará más ampliamente en el siguiente capítulo. Recientemente se han publicado múltiples trabajos que indican la implicación de un DY leve en la patogénesis del Síndrome de Déficit de Atención e Hiperactividad (SDAH) o el Autismo (Zurkov et al, 2007; Muñoz et al, 2009; Sullivan et al, 2009; Puig et al, 2013).

e) Estados hipertensivos del embarazo (EHE):

Se ha constatado una asociación entre estados hipertensivos del embarazo y el hipotiroidismo materno (Kumar et al, 2005; Wolfberg et al, 2005), aunque aún no se ha demostrado entre aquellos y la deficiencia nutricional de yodo.

f) Riesgo de parto pre-término:

Ya en el año 2001 la OMS consideró la DY como un factor de riesgo de prematuridad (Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A guide for programme managers WHO/ICCIDD/UNICEF 2001). Posteriormente en 2005 Stagnaro-Green et al, describen en un estudio prospectivo de casos-control que aquellas embarazadas con niveles elevados de TSH por hipotiroxinemia tienen un riesgo tres veces mayor de parto pretérmino y que la positividad para anticuerpos anti-TG determina un riesgo doble de gran prematuridad.

g) Retraso del crecimiento intraútero (CIR):

La deficiencia severa de yodo induce crecimiento intrauterino retardado (Nohr et al, 2000). En un estudio realizado por Das (Nigeria) se asoció la hipofunción tiroidea materna y el nacimiento de fetos pequeños para su edad gestacional. Lamentablemente, en este trabajo están mezclados hipotiroxinemia e hipotiroidismo y no es posible conocer el riesgo atribuible a la DY sin hipotiroidismo en la madre (Das et al, 2011).

h) Otras complicaciones:

La DY se ha asociado con otras complicaciones tanto obstétricas como fetales (anemia, desprendimiento placentario, hemorragia postparto), así como síndrome de distrés respiratorio neonatal y un aumento de fetos con presentación pelviana (Milanesi et al, 2011). Las complicaciones obstétricas en áreas de “endemia bociosa” corresponden a situaciones de hipotiroidismo materno, sin que se haya encontrado esta asociación en zonas de deficiencia leve a moderada de yodo (Moreno et al, 2013).

5.4.2- Repercusión sobre la inteligencia del feto/recién nacido en zonas con déficit de yodo

5.4.2.1- Definición de inteligencia y del desarrollo mental

Hay casi tantas definiciones de inteligencia como investigadores que se hayan ocupado de estudiarla. Las dos posturas históricas que han dado lugar a la mayoría de las pruebas de evaluación de la inteligencia, que hoy se utilizan se remontan a los comienzos del siglo XX.

La primera tiene su origen en los trabajos de Binet que concebía la inteligencia como una capacidad mental global compuesta por un conjunto de funciones cognitivas (comprensión, razonamiento, imaginación...) que van perfeccionándose conforme se desarrolla la persona y que sirven para resolver las tareas y problemas que acompañan el crecimiento del individuo (Stacey et al, 1951). La escala de inteligencia de este autor (Boake et al, 2002), refleja una perspectiva global de esta. Ha sido revisada en Francia y en Estados Unidos y sigue siendo utilizada actualmente en la investigación y en la intervención psicológica. La concepción de Binet dio origen a conceptos como la “edad mental” (obtenida calculando el promedio de las edades de las personas que realizan la última tarea que el sujeto a evaluar es capaz de realizar de un conjunto de tareas de dificultad creciente) y más tarde el “cociente intelectual”, calculado éste último por primera vez (Stern et al, 1912) como la razón entre la edad mental y la cronológica ($CI=EM/EC \times 100$).

Finalmente, y como superación de los problemas de interpretación que surgen en este tipo de cociente al aplicarlo a diferentes edades, aparece el Cociente Intelectual de Desviación (basado en la distribución normal de los resultados de una muestra poblacional de la misma edad del sujeto a evaluar). Los conceptos evaluados por estas pruebas y los resultados que de ellas se obtienen son un reflejo de la capacidad del individuo para resolver problemas, adaptarse a su medio o para mostrarse capaz en una serie de habilidades cognitivas como atención, memoria, razonamiento, etc.

Difícilmente pueden aplicarse al RN, que muestran en su funcionamiento intelectual características diferenciales propias (Piaget et al, 1974). En estas edades tan tempranas, previas al lenguaje, la inteligencia es diferente a la que se tiene cuando se es capaz de representar el mundo por medio de la palabra y otras formas simbólicas (Beard et al, 1971). Piaget llama a la primera etapa cognitiva que va entre el nacimiento y los dos años, inteligencia sensorio-motriz, que es un periodo en que “el lactante no presenta todavía ni pensamiento ni afectividad ligada a representaciones que permitan evocar personas u objetos ausentes” (Piaget et al, 2000). Durante esta etapa, el niño reconoce los objetos a través de percepciones sensoriales al realizar interacciones motoras con su medio (lo toca, lo chupa, lo hace sonar...) y así, al ir ejercitando primeramente sus reflejos, aprende a coordinar su visión y su prensión, para más tarde adquirir las nociones de objeto, causa o tiempo (Piaget et al, 1969).

A estas edades hay algunas escalas que pueden ser utilizadas en la medida de la inteligencia y el desarrollo intelectual. Entre otras muchas, están:

- a) Escala Brazelton de Valoración del Comportamiento Neonatal (NBAS) (Brazelton et Nugent (1997). *Escala para la evaluación del comportamiento neonatal*. Barcelona: Paidós).
- b) Escala para medir el Desarrollo Psicomotor de la Primera Infancia de Brunet (1978).
- c) Batería de evaluación de Kaufman para niños (Kaufman et al. 1997).
- d) Inventario de Desarrollo Batelle (BDI) de Newborg, (Stock et al. 1996).

e) Escala de Desarrollo Merrill-Palmer R (MP-R) (Roid et al. 2004. *Scales of Merrill-Palmer-Revised*. Wooddale).

f) Escala Bayley de desarrollo infantil (BSID) (1977) Madrid. Esta escala permite obtener información acerca del desarrollo psicomotor para edades comprendidas entre 2 y 30 meses. La duración es de 30 a 90 minutos, en función de las características del niño. El objetivo es la evaluación del desarrollo madurativo del niño en los primeros años de vida a través de una escala mental y una escala psicomotora. La prueba consta de 2 escalas diferenciadas:

f.1) Escala mental: evalúa la capacidad de respuesta a estímulos, agudeza sensorio-perceptiva, adquisición temprana de la constancia del objeto, comunicación verbal (al comienzo, vocalizaciones), resolución de problemas y la capacidad de generalizar e interactuar con otras personas. Mide la percepción que tiene el niño de sí mismo y del medio que le rodea.

f.2) Escala psicomotora: se encarga de evaluar el grado de control corporal, coordinación motora, habilidad manipulativa, motricidad gruesa y fina. Inicio de la marcha y la coordinación al andar, es la capacidad de control que tiene el niño de su cuerpo. Destacar que cuanto mayor control tenga el niño sobre su cuerpo, mayor será la posibilidad de explorar el medio que le rodea.

Lo que se refiere a validez de la información cuantitativa y cualitativa proporcionada por la escala Bayley, su autora señala que el valor primario de los índices de desarrollo es el de permitir el establecimiento del nivel relativo actual de desarrollo y el alcance de cualquier desviación de las expectativas normales, lo que posibilita una intervención precoz adecuada. En cuanto a la validez, no permite predecir el desarrollo intelectual posterior, ya que la evolución mental no depende de la maduración psicofisiológica del niño (que es lo que miden este tipo de escalas) sino que va a depender también del contexto en el que se desarrolle el niño. Las escalas Bayley del Desarrollo Infantil poseen un reconocimiento a nivel internacional como una de las herramientas más útiles y completas para obtener información detallada del desarrollo del niño incluso antes de la adquisición del lenguaje, permitiendo evaluar niños con una edad menor a un mes.

5.4.2.2- Desarrollo neuro-intelectual en el déficit severo de yodo: Cretinismo endémico.

La consecuencia más seria de la deficiencia de yodo sobre el desarrollo cerebral del niño es el cretinismo endémico (Boyages et al, 1993). Se trata de una entidad clínica polimorfa definida por retraso mental, sordomudez, estrabismo, diplejía espástica, rigidez motora, enanismo, mixedema e inmadurez sexual (Glinoe et al, 2000). La prevalencia de cretinismo puede llegar a ser hasta del 15% en algunas series (Delange et al, 2006). La deficiencia grave de yodo es un requisito previo en la etiología de cretinismo tanto neurológico como mixedematoso (Boyages et al, 1993; Delange et al, 2001) lo que ha quedado demostrado por:

- La correlación entre el grado de yododeficiencia y la frecuencia de cretinismo (Pharoah et al, 1971).
- La acción preventiva de la suplementación con yodo en su incidencia (Vanderplas et al, 1986; WHO, 1996) y la reemergencia de casos en poblaciones previamente afectadas pero sometidas a programas de yodación con sal, tras la brusca interrupción de estos programas como ocurrió en Asia Central (Zimmermann et al, 2004).

Ambas formas de cretinismo presentan una frecuencia similar de deficiencias intelectuales y neurológicas. Todo apunta a un suceso inicial fisiopatológico ocurrido intraútero en etapas precoces de la gestación; seguidamente la persistencia de hipotiroidismo postnatal que determinará el desarrollo del cretinismo mixedematoso (Vanderplas et al, 1986). Así, el cuadro neurológico sólo se puede prevenir cuando la deficiencia de yodo se corrige durante el embarazo o antes de la concepción (Querido et al, 1978; Bleichrodt et al, 1980; Cao et al, 1994).

Existen 2 formas diferentes de cretinismo endémico:

a) Cretinismo neurológico.

Descrito inicialmente en el noroeste de la India, a principios del siglo XX, por Robert McCarrison, que se caracteriza por defectos neuromotores que incluyen: estrabismo, sordomudez, diplejía espástica, y otros desórdenes de la marcha y la coordinación motora en función de la lesión anatómica y de la edad embrionaria a la que se presenta (Tabla 1.2). Los pacientes con frecuencia presentan bocio y el RM se caracteriza por un profundo deterioro en la capacidad para la abstracción. Las funciones autónomas, vegetativas, sociales y la memoria pueden estar relativamente preservadas, salvo en los casos más severos (DeLong et al, 1985; Halpern et al, 1991).

Tabla 1.2: Correlación anatómica en el cretinismo neurológico por deficiencia de yodo (Tomado de Morreale de Escobar y Escobar del Rey, 2002)

Manifestación Clínica	Lesión Anatómica
Sordera	Cóclea
Disartria	Cóclea y Corteza cerebral
Déficit Intelectual	Corteza asociativa
Déficit de Integración Visio-motora	Corteza asociativa
Liberación de reflejos primarios	Lóbulo frontal
Autismo, Vacuidad	Amígdalas e hipocampo
Rigidez Proximal y troncal	Núcleos Basales (Putamen y Globus Pallidum)
Distonía de Flexión	Globus Palidum

Espasticidad	Tracto Corticoespinal (corteza premotora)
“Postura Talámica”	Déficit Cortico-Estrial

b) Cretinismo Mixedematoso:

Este cuadro estudiado en zonas de África (Zaire) está dominado por un fracaso tiroideo severo junto con enanismo, retraso en la maduración sexual y mixedema (Boyages et al, 1996). Se pensaba que en el cretinismo mixedematoso, el retraso mental y los signos neurológicos eran menos frecuentes y severos que en el cretinismo neurológico, no obstante exploraciones posteriores han evidenciado el mismo tipo de lesiones neurológicas que en la variante neurológica, sólo que parcialmente oscurecidas por el protagonismo de un estado de hipotiroidismo severo (Boyages et al, 1988; Chaouki et al, 1988).

Desde un punto de vista clínico, el cretinismo mixedematoso comparte muchas características con el neurológico, lo que durante mucho tiempo contribuyó a aumentar la confusión y mezcla de conceptos (Tabla 1.3) (Dumont et al, 1963; Stanbury et al, 1984).

	Cretinismo Neurológico	Cretinismo Mixedematoso
Daño Grave del SNC	Irreversible al nacer	Evitable dando T4 desde el nacimiento
Función tiroidea fetal	Insuficiente (falta de yodo)	Insuficiente (agenesia, dishormonogénesis...)
Estado Tiroideo fetal	T4 baja, TSH alta, T3 normal.	T4 baja, TSH alta, T3 baja.
Función Tiroidea	Corresponde a su	Permanentemente

postnatal	carencia de yodo. Normal si se administra yodo	insuficiente, hay que tratar con T4
Estado Clínico Postnatal	“Eutiroideo” (T3 sérica normal). Totalmente eutiroideo si se administra yodo	Permanentemente hipotiroideo, si no se trata con T4
Función Tiroidea Materna	Insuficiente por falta de yodo	Normal
T4L	Muy baja	Normal
T3L	Normal	Normal
TSH	Alta	Normal
Estado Materno	Eutiroideo (T3 sérica normal)	Eutiroideo

Tabla 1.3.- Comparación entre cretinismo neurológico por carencia de yodo e hipotiroidismo congénito (Morreale de Escobar et al, 2002)

La diferencia principal entre ambas entidades radica en la función tiroidea de la madre (Stanbury et al, 1984; Dumont et al, 1963).

5.4.2.3- Desarrollo neurointelectual en zonas con deficiencia leve a moderada de yodo

La mayoría de los trabajos encaminados a conocer los efectos de la deficiencia leve-moderada de yodo sobre la descendencia se han llevado a cabo en animales de experimentación, encontrándose que el tejido cerebral de aquellos ejemplares sometidos a restricciones leves/moderadas de yodo en la dieta presentan:

- Menor densidad en las células cerebrales (Sethi et al, 2004).

- El tamaño medio de las neuronas es menor (Martínez-Galán et al, 1997).
- Las células piramidales tienen menos ramificaciones y son más cortas (Hetzl et al, 1988).
- La formación de mielina está reducida (Hetzl et al, 1988).
- La desaparición de la capa granular externa del cerebelo está retrasada (Ausó et al, 2004).
- La morfología de las células de Purkinje se altera, produciéndose una hipoplasia del árbol dendrítico (Lavado-Austric et al, 2003).

En la figura 1.6 puede apreciarse la morfología de una célula de Purkinje cerebelar en desarrollo de ratas sanas con 14 días de edad (izquierda) y en ratas convertidas en hipotiroideas con propiltiouracilo desde el día 18 de gestación (derecha).

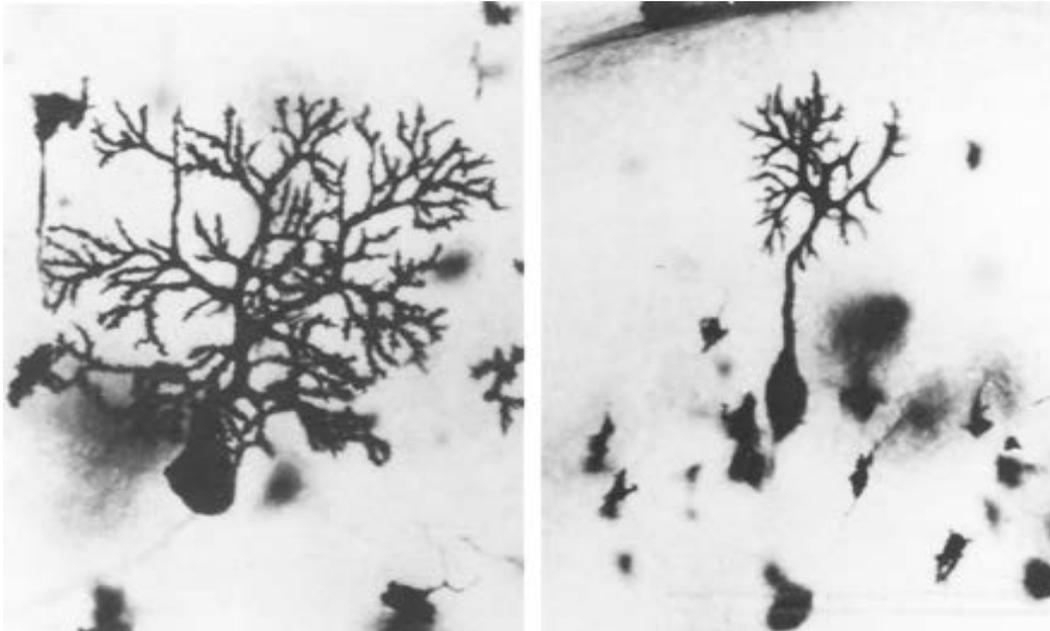


Figura 1.6.- Cambios inducidos por el hipotiroidismo en células de Purkinje de rata (Reproducido de Legrand et al, en el año 1986)

Extrapolando estos estudios a humanos podemos decir que la deficiencia moderada-leve de yodo previa a la semana 20 de gestación, determina alteraciones irreversibles en la citoarquitectura de la corteza somato-sensorial y del hipocampo, debido a que se altera el proceso de migración

neuronal y las neuronas no alcanzan su estrato definitivo, permaneciendo de manera irreversible en localizaciones aberrantes (Ausó et al, 2004).

Para Zoeller et al, 2003 estos hallazgos generan un número importante de preguntas:

- Las conexiones sinápticas específicas de cada lámina, ¿se ven afectadas por un deterioro de la lámina?
- Si esas neuronas mal emplazadas no conectan adecuadamente con otras fibras, ¿por qué no se siguen de una posterior apoptosis?
- ¿Hasta cuánto pueden descender los niveles de T4 maternos antes de que se puedan observar los efectos sobre la estructura cortical?
- Considerando que las variaciones individuales en la T4 circulante son más pequeñas que el rango de referencia de la población, ¿qué medidas de la función tiroidea deberían tomarse para determinar mejor la salud del feto?

La hipotiroxinemia materna se estima que es hasta 200 veces más frecuente que el hipotiroidismo congénito, lo que nos hace pensar en el siguiente planteamiento: ¿sería necesario desarrollar un screening para embarazadas, o para todas las mujeres en edad reproductiva?

5.4.3.- Otras manifestaciones clínicas de déficit leve/moderado de yodo

La DY ha sido reconocida desde 1986 como la causa más frecuente de RM prevenible afectando a un millón de personas en el mundo.

Con frecuencia el déficit leve/moderado de yodo pasa desapercibido debido a que las cifras de T4L se mantienen dentro del rango normal, y la TSH no se incrementa (Stenzel et al, 2013).

a) **Menor cociente intelectual, menor desarrollo cognitivo e intelectual:**

En el DY no existe afectación anatómica del tronco encefálico ni de elementos medulares, por lo que no se produce afectación motora directa (hecho diferenciador con la deficiencia de ácido fólico que actúa como agente disruptor del tubo neural) pero sí hay una alteración en las funciones corticales afectando zonas “silenciosas” de la corteza asociativa, en las que residen neuronas altamente especializadas, que llevan a cabo funciones mentales superiores (Amiel-Thyson et al, 2001; Anderson et al, 2001). Las manifestaciones se producen durante los primeros años de vida y hasta la edad escolar (Hossein et al, 2011).

En la actualidad, se admite que cualquier grado de yododeficiencia en la madre, por leve que sea, es potencialmente dañina para el cerebro en desarrollo del feto y del neonato (Wendy et al, 2012). Además, debido al escaso almacenamiento de yodo por el tiroides fetal, este es muy susceptible a un déficit del mismo, produciendo una disminución de la síntesis de HT (Karim et al, 2013). Se ha demostrado que los RN de mujeres con cifras bajas de yoduria en la primera mitad de la gestación presentan cocientes intelectuales menores que los hijos de madres con suficiencia de yodo (Trumpff et al, 2013).

En España, destaca el estudio realizado por Santiago et al en la provincia de Jaén, zona de endemia bociosa leve-moderada, durante los años 2002-2003, en más de 1000 escolares de entre 6 y 14 años. En éste, se obtuvo que el CI era significativamente mayor en los niños con niveles de yoduria por encima de 100 µg/l. Todas las evaluaciones psicométricas fueron realizadas por la misma persona mediante el Test de la G de Cattell, validado para escolares españoles, para así evitar factores de confusión. El CI promedio fue de $97,2 \pm 17,1$, la prevalencia de bocio objetivada fue del 19,8 % de la población (17,4% grado Ia y 2,4% grado Ib). La yoduria media fue de $111,9 \pm 77,5$ µg/l y la mediana 90 µg/l, con un 25% de yodurias inferiores a 50 µg/l y un 25% de la población consumía SY (Tabla 1.4):

Tabla 1.4.- Cociente Intelectual en función la yoduria de los niños estudiados (Santiago et al, 2004)

Variable	CI
Yoduria	
≤ 100 µg/l	96,40 ± 17,46*
>100 µg/l	99,03 ±15,81*

*Significativo, p=0,01

Otros estudios realizados en nuestro país también correlacionan DY con menores puntuaciones en escalas mentales. Destacan, el realizado en el año 2005 por Riaño en Asturias con 61 mujeres y el realizado por Velasco et al en Osuna, Sevilla, en los que se obtuvieron mejores puntuaciones los niños con mejor nutrición yódica, especialmente en los apartados de desarrollo psicomotor y de comportamiento (Velasco et al, 2005). Cabe reseñar, que en estos casos se trata de lesiones sutiles sólo susceptibles de ser detectadas mediante técnicas de diagnóstico prenatal específicas. Existen estudios más recientes que concuerdan con lo antes detallado como el de Sheila et al del año 2011, en los que se observaron peores puntuaciones en las diferentes escalas mentales de inteligencia en los niños peor nutridos con yodo (Sheila et al, 2011).

Se han realizado varios metaanálisis, entre otros el realizado por Bleichrodt en 1994 que concluyeron que la DY conduce a nivel poblacional global a una pérdida de 13,4 puntos de CI. En otras revisiones realizadas en niños menores de 5 años y usando hasta 665 artículos, publicados entre 1980 y 2011, se seleccionaron 24 estudios y se concluyó que existía una diferencia de entre 7 a 10,2 puntos menos de CI en los niños con DY respecto a aquellos otros niños con suficiente nivel de yodo (Bougman et al, 2013). Estos resultados hay que tomarlos con precaución ya que no se han tenido en cuenta algunas variables de confusión y además son estudios con un tamaño muestral reducido.

En contraposición a lo anteriormente expuesto, existe un estudio realizado en nuestro país (Asturias, Guipúzcoa, y Sabadell) con más de 1500 niños, en el que no se encontró asociación entre la administración de suplementos de yodo a la madre y el desarrollo motor-cognitivo a los 12-30 meses del niño, incluso sus autores indicaban la posibilidad de obtener en los test psicomotores una puntuación más baja en los hijos de mujeres que tomaban mayor cantidad de yoduro potásico. Este estudio presentaba diversos sesgos en la selección de las pacientes ya que se produjo en momentos de gestación muy variables (entre la semana 8 a la 23), además de ser un modelo transversal y realizarse con medidas muy diversas la valoración de la ingesta de yodo en la madre (Rebagliato et al, 2013).

b) Síndrome de trastorno de hiperactividad y déficit de atención (TDAH).

El THDA es un trastorno infantil caracterizado por la dificultad en mantener la atención, pobre control de impulsos e hiperactividad o incapacidad de regular el grado de actividad que la situación requiere. En estos niños existe una disfunción de los lóbulos frontal y pre-frontal y de las áreas estriadas cortical y subcortical involucradas en el control de la impulsividad y de la actividad motora, junto con una inhibición de las respuestas irrelevantes y de las funciones ejecutivas.

La prevalencia de TDHA en niños con síndrome de resistencia generalizada a la hormona tiroidea es elevada (70%), este síndrome está causado por una mutación en el gen para el receptor tiroideo β y caracterizado por una respuesta reducida a la acción de hormona tiroidea en los tejidos pituitarios y periféricos. Existen evidencias que relacionan la DY materna con TDHA en la prole, incluso en el caso de DY leves. De estos trabajos, destacar el de Vermiglio et al, quienes encuentran que un 70% de los hijos de madres con DY leve presentaban TDHA, mientras que no se diagnosticó en los hijos de madres sin DY. La combinación de cociente cognitivo disminuido y TDAH, debidos a una DY leve, influye negativamente en la capacidad del niño para hacer frente a los retos de una sociedad industrializada cada vez más competitiva (Vermiglio et al, 2004). En otro estudio realizado por Muñoz et al,

en Barcelona, los autores encuentran que los niños, cuyas madres tenían valores de T4L bajos y recibían una menor dosis de suplementación yódica, presentaban una mayor puntuación de la escala THDA total, así como para las subescalas de hiperactividad-impulsividad y por tanto, tenían una mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad en un futuro (Muñoz et al, 2009).

b) Hipoacusia neurosensorial:

El nivel de audición depende en cierta medida de las HT. En un principio, esta asociación se observó en animales hipotiroideos que padecían de pérdida auditiva neurosensorial y posteriormente, este hecho, fue extrapolado a los seres humanos, incluyendo desde alteraciones leves a discapacidades severas (Valeix et al, 1994). El deterioro auditivo se ha relacionado más a hipotiroidismo congénito que a hipotiroidismo adquirido. Es necesario llevar a cabo más ensayos controlados, aleatorios y con la medición de la función auditiva en áreas con DY para estimar de manera realista la magnitud del problema (Melse- Boonstra et al, 2013).

La sordomudez es una de las características clásicas de cretinismo. No obstante, hay otros déficits auditivos menos graves en relación con la DY tal y como fue demostrado en un estudio publicado por Soriguer et al en el año 2000, en el que se comprobó, como en las zonas de DY leve-moderada, los escolares presentaban una mayor predisposición a tener hipoacusia y que el umbral auditivo en transmisión aérea y ósea era mayor en escolares con bocio y con yodurias más bajas (Soriguer et al, 2000) (Figura 1.7):

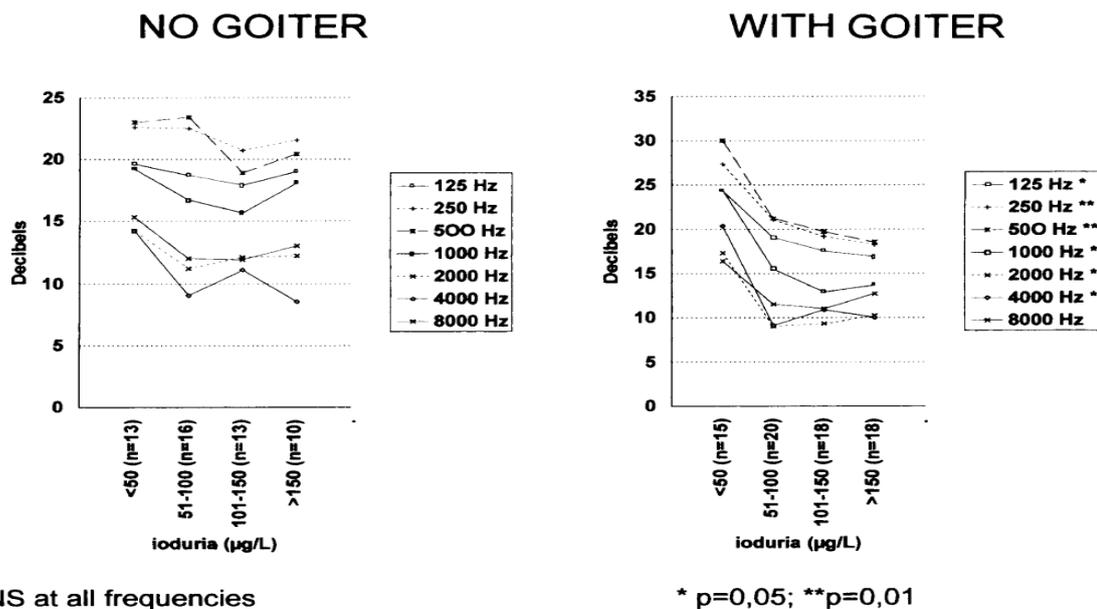


FIG. 1. Auditory threshold in the right ear according to urinary iodine excretion and the presence of goiter. Air conduction (right ear) at 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 and 8000 Hertz (Hz). (The results for the left ear are similar). NS, not significant.

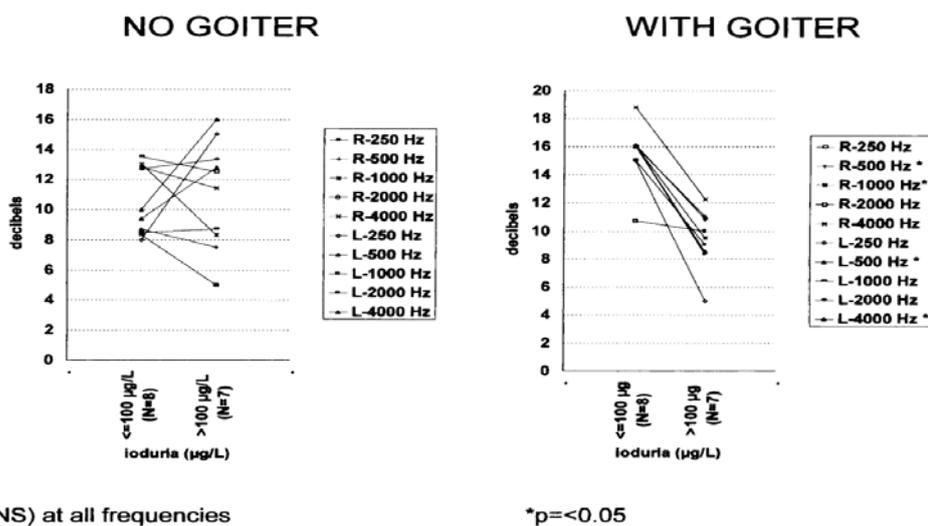


Figura 1.7.- Transmisión ósea (figura superior) y aérea (figura inferior), comparando los recién nacidos con y sin bocio

d) Aumento de tamaño tiroideo fetal.

Según Glinoyer et al, en situaciones de DY, en el feto se pone en marcha el mismo mecanismo compensador que en la madre: la glándula tiroidea fetal estimulada para producir mayor cantidad de HT, lo cual provoca un aumento de tamaño de la misma y como consecuencia la aparición de bocio, lo que no ocurre en condiciones de adecuada nutrición yódica (Glinoyer et al, 1997). Otro estudio de los mismos autores realizado en 94 neonatos en el que se determinaba el VT mediante ecografía tiroidea, se apreciaba como el

tamaño del tiroides fue casi un 40% mayor en los hijos de madres no suplementadas frente al grupo tratado con 100 mcg de yodo (Glinoyer et al, 1998) (Figura 1.8).

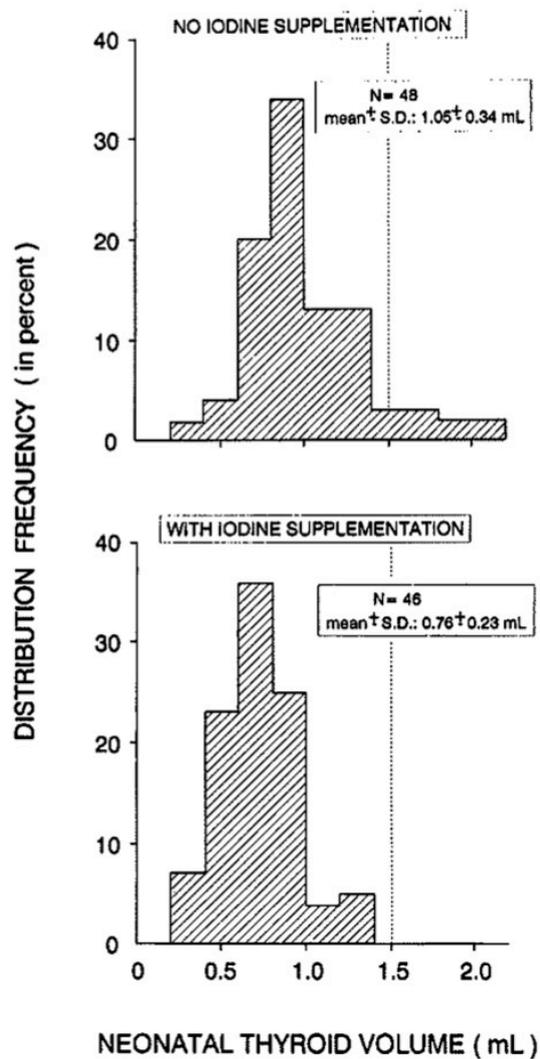


Figura 1.8.- Correlación entre el volumen tiroideo neonatal en función de la existencia o no de suplementación (Glinoyer et al, 1998)

6.- Medidas de yodoprofilaxis:

La primera revisión global de la extensión del bocio endémico en el mundo se realizó en 1960, en ella se incluyeron los datos de 115 países, y puso de manifiesto la importancia de la DY en España (Ferreiro et al, 1987). En 1980, la comunidad internacional estableció una serie de declaraciones y resoluciones para lograr la erradicación de la DY creando el International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD). Posteriormente, en 1991 la OMS reconoce la importancia de la prevención de la DY, compromiso que sería posteriormente reafirmado en la International Conference on Nutrition de 1992. En 1993 tanto OMS como UNICEF recomendaban la universalización de la SY como mejor estrategia de eliminación de la deficiencia de yodo. Y en 2005, la importancia de la eliminación de los trastornos causados por DY fue reconocida cuando la World Health Assembly adoptó una resolución en la que obligaba a revisar la situación de la deficiencia de yodo global cada 3 años.

Desde 1990 ha habido progresos en el consumo de SY en muchos países consiguiendo la mejoría de la DY. No obstante, en estos países, el objetivo es mantener esta normalidad en la nutrición yódica asegurando la sostenibilidad de los programas de yodoprofilaxis. La monitorización de tales programas es absolutamente necesaria si se desea conocer si estos funcionan de forma adecuada, y en caso contrario tomar las medidas necesarias para corregir las deficiencias existentes. Por este motivo, la evaluación periódica de los programas de yodoprofilaxis requiere de una serie de indicadores que ofrezcan la garantía de que se están desarrollando de forma adecuada.

La OMS ha publicado la tercera edición sobre los programas de monitorización y erradicación de la DY en el mundo, estableciendo los protocolos a seguir, tanto por parte de las instituciones políticas como de salud pública, para solventar este problema (WHO, UNICEF, ICCIDD 2007). Así mismo, se establece el uso universal de SY como la mejor forma de conseguir la erradicación de los trastornos causados por DY, por varios motivos: es fácil de obtener, es barata y puede llegar a cualquier hogar del mundo. No obstante la OMS reconoce que en aquellos lugares donde no se pueda llevar a cabo la

yodoprofilaxis con SY se puede realizar bien mediante la administración de cápsulas de aceite yodado cada 6-18 meses, o de soluciones de yodo tales como lugol, a intervalos regulares; o bien la yodación del agua de bebida por diferentes métodos. La ingesta de yodo diaria recomendada se recoge en la siguiente tabla en función de la etapa de la vida (Tabla 1.5):

Tabla 1.5.- Ingesta de yodo diaria recomendada

Etapas de la vida	Ingesta de Yodo al día
Prematuros	> 30 mcg/Kg/día
Niños	
0-5 meses	90 mcg/día
6-12 meses	90 mcg/día
1-3 años	90 mcg/día
4-6 años	90 mcg/día
7-10 años	120 mcg/día
Adultos	150 mcg/día
Mujer embarazada	230 mcg/día
Mujer lactante	260 mcg/día

La sostenibilidad de los programas de erradicación de la DY requiere que se cumplan una serie de indicadores recogidos en la siguiente tabla (Tabla 1.6):

Tabla 1.6.- Indicadores de sostenibilidad de la erradicación del déficit de yodo

Indicadores:	Objetivo:
Cobertura de SY <ul style="list-style-type: none"> • Hogares en los que se consume SY 	90%
Yoduria <ul style="list-style-type: none"> • Población con yoduria < 100 mcg/l • Población con yoduria < 50 mcg/l 	<50% <20%
Indicadores de programa <ol style="list-style-type: none"> 1. Oficina responsable del gobierno de la eliminación de la DY. Multidisciplinar; se incluyen expertos en nutrición, medicina, educación, industria salinera, medios de comunicación, consumidores. 2. Comité político dedicado a USI y la eliminación de los DY 3. Nombramiento de un responsable para el desarrollo del programa de eliminación de la DY 4. Legislación y regulación de USI 5. Comité para evaluar los progresos en la eliminación de la DY con acceso a laboratorios que hacen la yoduria y control de la SY 6. Programa de educación pública y concienciación social de la importancia de la DY y del consumo de SY 7. Registro de datos relativos al consumo de SY en los hogares y del contenido de yodo en la sal en la fábrica y en los puntos de venta 8. Determinación periódica de yoduria a escolares con toma de muestras especialmente en áreas de riesgo 9. Cooperación con la industria salinera en el mantenimiento del control de calidad 10. Base de datos que recoja los resultados de forma regular particularmente los referentes al consumo de SY, yoduria y si se dispone de ello, TSH neonatal 	Cumplir al menos 8 de los 10 indicadores

Suponiendo que se haya llevado a cabo la implantación de un programa de yodoprofilaxis en una comunidad concreta, la forma de mantener el mismo y mejorarlo conlleva a que antes de realizar ninguna modificación en el programa, se planteen diferentes cuestiones que incluyen:

- ¿Toda la sal que se produce en el país o que se importa está yodada según las necesidades de ese país?
- ¿Está llegando la SY a toda la población que tiene riesgo de DY en ese país?
- ¿Hay grupos de riesgo especial a los que no les llega la SY?
- ¿Cuál es la contribución relativa a la ingesta de yodo a través del uso de tabletas de sal frente al uso de SY en la industria alimenticia en esa población?
- ¿Cuál ha sido el impacto de la yodación de la sal y otras intervenciones sobre el estado de nutrición yódica de esa población?

Y en aquellos países de los que no se tiene información acerca de la DY y no se han implantado programas de yodoprofilaxis hay que plantear otras cuestiones:

- ¿Ha sido eliminada la DY como un problema de salud pública?
- ¿Cuál es la prevalencia de DY en grupos específicos de riesgo (gestantes, niños) basados en criterios geográficos, administrativos o fisiológicos?
- ¿Cuáles son los objetivos necesarios para conocer la DY tal como análisis de la sal utilizada?

Para dar respuesta a todas estas cuestiones se plantean una serie de indicadores:

1. Indicadores de Proceso que determinan la monitorización y la evaluación del proceso de yodación de la sal. Contenido de yodo en la sal en el lugar de producción, en el lugar de envasado, en la venta en grandes superficies y en pequeños establecimientos y en los hogares.

2. Indicadores de Impacto son los indicadores que miden la situación de DY en un lugar y evalúan el impacto de la utilización de sal yodada en la población objeto.
 - El principal factor de impacto es la medida de yoduria.
 - Cambios en la prevalencia de bocio para medir impacto de la yodoprofilaxis a largo plazo.
 - TSH neonatal.

3. Indicadores de Sostenibilidad:
 - Mediana de yoduria en la población objeto.
 - Disponibilidad de adecuada de SY en los hogares.
 - Indicadores programáticos que determinan la evidencia de la sostenibilidad del programa

6.1.- ¿Qué es el “uso universal de la sal yodada”?

Con este concepto la OMS se refiere a que toda la sal de aquellos países concienciados con los trastornos causados por DY deben utilizar SY tanto para consumo directo en los hogares como en la industria alimenticia. No obstante, como se ha referido con anterioridad, la adecuada yodación de la sal requiere de una continua evaluación y monitorización, algo muy complejo que afecta a diferentes estamentos.

Simplificando el tema, se puede decir que en los programas nacionales de yodación de la sal se siguen unos patrones que incluyen entre otras las siguientes fases:

1. Fase de Decisión, en esta fase hay que movilizar a la industria salinera para que sometan el proceso de yodación de la sal a una regulación bajo unos estándares concretos y llevar a cabo un plan de implementación.
2. Fase de Implementación, que asegure la infraestructura para la yodación y el empaquetamiento de toda la sal de consumo humano y animal.

3. Fase de Consolidación, conseguido el objetivo de la yodación de la sal, se debe tratar que este proceso sea mantenido a lo largo del tiempo, haciendo una monitorización periódica, lo cual conlleva finalmente a la colaboración con equipos internacionales.

Por tanto, el tema es muy complejo ya que se ven implicados diferentes estamentos sociales desde el mismo gobierno a través de los ministerios de sanidad, educación y hacienda, la industria salinera, la población y los grupos de educación, y por supuesto, el personal sanitario, científico y los expertos en el tema de la DY. Todo esto conlleva la creación de unos canales de comunicación que permitan entablar las relaciones institucionales de forma fluida para que una vez creado el programa implantarlo e implementarlo en el tiempo.

6.2.- Importancia de la suplementación durante la gestación: yoduria, yodo en leche materna y en líquido amniótico.

La administración de suplementos de yodo durante el embarazo no suponen un problema, ya que si el yodo administrado no es necesario y la ingesta de yodo es suficiente para cubrir las necesidades, su exceso se elimina por la orina. La cantidad de yodo necesaria para provocar enfermedad en un tiroides sano, en el que funcionan correctamente los mecanismos de autorregulación, son superiores a un gramo al día (WHO1996). Hasta el año 2004, los complementos de yodo administrados en España a mujeres embarazadas eran en forma de preparados multivitamínicos o con una cantidad insuficiente de yodo, lejos de las recomendaciones del Comité de Salud Pública de la ATA (American Thyroid Association) que propone suplementos de yodo prenatales, durante el embarazo y la lactancia de 150 mcg/d (Letter to Editor. Iodine Supplementation for Pregnancy and Lactation: United States and Canada: Recommendations of the American Thyroid Association).

Con el fin de lograr un consumo adecuado durante el embarazo, en nuestro país se ha generalizado la práctica de prescribir un suplemento de

yoduro potásico a todas las embarazadas. Los trabajos con mujeres suplementadas con preparados multivitamínicos frente a las que han recibido 200 mcg de KI o sal yodada han demostrado que las concentraciones de yodo fueron dependientes de la ingesta de yodo. Las yodurias fueron superiores en las mujeres que tomaron un suplemento de KI y sal yodada respecto a las mujeres que habían tomado suplementos multivitamínicos.

Además, se ha encontrado una muy débil correlación lineal entre el yodo en la orina y el del líquido amniótico. La concentración de yodo en líquido amniótico no se asoció con la variación del yodo de la dieta, como ocurre en la orina de la madre. Los niveles de yodo en el líquido amniótico son relativamente constantes entre las mujeres y la concentración era unas diez veces menor en el líquido amniótico que en la orina materna. Este hallazgo podría sugerir que la madre tiene un mecanismo de regulación para el mantenimiento de los niveles de yodo en líquido amniótico, independientemente de los niveles de la dieta (García Fuentes et al, 2008).

La leche materna (LM) no contiene HT en cantidades relevantes, pero sí contiene yodo, y es la única fuente de este micronutriente para el lactante en un periodo de su vida en el que el desarrollo cerebral sigue necesitando T4. Los suplementos de yodo a la madre son necesarios durante la lactancia para evitar hipotiroxinemia en el RN por DY. Cuando no es posible la lactancia materna, se deben de usar productos de alimentación neonatal que lo contengan en las cantidades adecuadas, sobre todo, si es un recién nacido prematuro (Ares et al, 1997; Ares et al, 2003).

7.- Situación yódica en el mundo.

Según la última publicación de la Dra. Pierce, durante el 2013 hubo importantes progresos en los programas de la universalización de la SY en el mundo en línea con las recomendaciones de la OMS y el ICCIDD (WHO, UNICEF, ICCIDD 2007). Los datos sobre la cobertura de los hogares con SY están disponibles en 128 países miembros de UNICEF, de los cuales 37 tienen una adecuada cobertura, llegando al 90% de los hogares la SY; 52 países tienen una cobertura entre el 50-89% y 39 países tienen una cobertura inferior al 50% de los hogares. De media el 70% de los hogares del mundo tienen acceso a una adecuada SY, lo cual representa una sustancial mejoría frente a la cobertura de 1990 que era menor del 10% de los hogares (UNICEF, 2004).

Sin embargo, el progreso en la última década ha sido muy lento, limitado quizá por la dificultad técnica de llegar a los pequeños productores de sal, el pobre control de calidad de la yodación de la sal, la pérdida de interés por parte de los gobiernos y muchas dificultades para establecer una legislación sobre la sal yodada. Disponemos de datos de yoduria que representan al 97,7% de la población escolar del mundo. Desde la última estimación global del 2012 están disponibles nuevos datos de 15 países (Andersson et al, 2012).

En 119 países se dispone de estudios nacionales representativos desarrollados entre 1993 y 2012; en 33 países donde no hay datos nacionales, se han utilizado datos parciales. No hay ninguna referencia de la yoduria en 42 países pero la mayoría de estos se refiere a poblaciones pequeñas aunque hay países grandes como Israel, Siria y Sierra Leona que tampoco presentan datos sobre los niveles de yoduria.

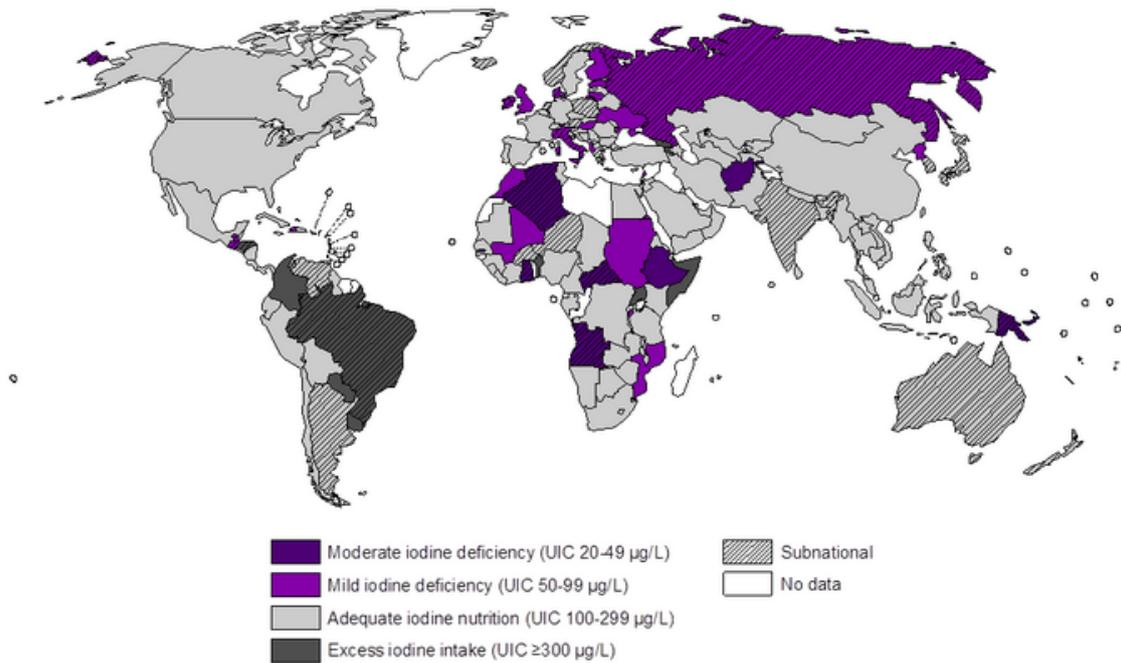


Figura 1.9.- Estado nutricional de yodo a nivel mundial (2012)

Del total de 111 países que tienen una adecuada nutrición yódica, 30 países permanecen con DY, 9 moderadamente deficientes, 21 levemente deficientes, ninguno se considera que sea severamente deficiente y 10 países muestran excesiva ingesta de yodo. Es importante señalar, que en algunos de los países que aparecen como yodosuficientes, hay grupos de riesgo como los llamados veganos o vegetarianos estrictos, niños en su primera infancia y aquellos que no utilizan la SY, que pueden tener una DY (Figura 1.9).

Entre el 2003 y el 2013 el número total de países con adecuada ingesta de yodo se incrementó de 67 a 111. Desde la última estimación global realizada en el 2011, el estado de nutrición yódica ha mejorado en Australia, Bélgica, Latvia y Mauritania pasando de deficiente a suficiente. En Finlandia la situación de nutrición yódica se ha deteriorado pasando de suficiente a deficiente y en Corea del Norte, el primer estudio nacional recoge una moderada yodo deficiencia. En Benín la ingesta de yodo se incrementó y llegó a ser excesiva. En general, ha habido un progreso moderado en Europa, el este del Mediterráneo, sudeste asiático y Pacífico oeste durante la pasada década debido fundamentalmente a los programas de yodación de la sal y la

mejoría en su monitorización. Sin embargo, en África ha habido escasos progresos.

En Europa es curioso analizar el caso de Reino Unido, en donde tras un estudio de corte analizando 737 muestras de orina se ha encontrado una mediana de yoduria de 80,1 µg/l. Esto indica una vuelta a la situación de DY en este país, sobre todo en Belfast, donde el 85% de las muestras tenían yoduria menor de 100 µg/l (Mark et al, 2012). El estudio ha provocado tal conmoción entre las autoridades sanitarias de este país, que ha hecho que se preste especial atención a la investigación sobre deficiencia de yodo y a la necesidad de implementar programas para recomendar suplementación con yodo sobre todo a las gestantes.

8.- Situación de la nutrición yódica en España

Clásicamente, gran parte de la población en España, al igual que en otros países de Europa, ha presentado una baja nutrición en yodo. A pesar de esto, no fue hasta 1983, que se publicó el Real Decreto 1424/1983 (BOE 130/193), que aprobaba la reglamentación técnico-sanitaria para la obtención, circulación y venta de sal yodada y en el que se contempla que el contenido de yodo por kilo de sal debe ser de 60 mcg. Este decreto apareció setenta años después que la yodación de la sal se hubiera iniciado como método preventivo en Suiza y en Estados Unidos (Vila et al, 2008).

Entre enero de 1996 y diciembre de 1998, Escobar del Rey y Morreale llevan a cabo el primer estudio sobre nutrición de yodo en 419 mujeres embarazadas en la comunidad de Madrid; mostraban una mediana de yoduria por debajo de 100 mg/l asociado a hipotiroxinemia concluyendo la necesidad de suplementar con yodo a las gestantes en las primeras etapas de la gestación (De Santiago et al, 1999).

Posteriormente, se han llevado a cabo escasas campañas institucionales para erradicar los problemas derivados de la deficiencia de yodo. De todas ellas, la más importante por haber conseguido los objetivos propuestos por la OMS ha sido la realizada en el Principado de Asturias (Delgado et al, 2004). Durante 1982-1983 dirigido por el Dr. Díaz-Cadóniga se realizó el primer

estudio en toda Asturias sobre la nutrición de yodo y se puso en marcha una campaña de salud pública favoreciendo el consumo de SY. En 1986-1987 y en 1992-1993 se realizaron sendos estudios para evaluar y reforzar dicha campaña. Tras 18 años del programa de salud pública de yodoprofilaxis con sal, en los años 2000-2001, se realizó el cuarto estudio, con el objetivo de evaluar su eficacia: conocer el grado de nutrición de yodo, la prevalencia de bocio y el consumo de SY de los escolares asturianos. La prevalencia de bocio del primer estudio disminuyó respecto al cuarto estudio pasando de ser de un 21% a un 8,2%, la yoduria se incrementó desde el primer estudio en más de un 60% en el tercer estudio. En la última revisión realizada en Asturias durante el año 2013 se aprecia cómo se ha mantenido el progresivo ascenso de consumo de SY, siendo cercano al 50% los hogares que consumen este tipo de sal, lo que conlleva a una mejoría en la mediana de yoduria en las 173 mujeres estudiadas que fue de 197 µg/l, siendo superior en las mujeres que tomaban más de 2 raciones de productos lácteos (mediana: 230 µg/l) que en aquellas que tomaban menos de 2 raciones (mediana: 191 µg/l). Concluyendo este autor, que en la actualidad los suplementos yodados serían innecesarios en las mujeres embarazadas que consumen de forma habitual SY y la recomendación en estos casos debería ser la de continuar utilizando la SY en la cantidad recomendada en la gestación, así como consumir al menos dos raciones diarias de leche o productos lácteos (Menéndez et al, 2014).

En Andalucía se han llevado a cabo estudios importantes sobre prevalencia del DY desde los años cincuenta encabezados por el Dr. Ortíz de Landázuri en las Alpujarras granadinas. Otro estudio más extenso realizado para medir la prevalencia del DY en Andalucía fue liderado por el Dr. Santiago Durán en los años ochenta incluyendo en sus estudios las ocho provincias andaluzas encontrando desde el 26% de bocio en los niños de Las Alpujarras granadinas, el 5,2% en Huelva y con un porcentaje de escolares con yoduria <40 mcg/l del 70% en los escolares granadinos frente al 12,7% en Córdoba (Durán et al, 1980). Otros estudios andaluces que se realizaron en la Axarquía (Málaga) dirigidos por la Dra. Millón (Prevalencia de bocio endémico y otros TDY en la comarca de La Axarquía. Tesis doctoral. Año 2000) y en los años 2001-2003 por la Dra. Piedad Santiago en Jaén (DY y trastornos asociados en

la provincia de Jaén. Tesis doctoral. 2003), se ponía de manifiesto que en la población estudiada el grado de endemia bociosa era de carácter leve pero podía llegar a ser moderada e incluso grave en alguno de los municipios estudiados siendo la leche y el consumo de SY, los principales vehículos del aporte de yodo a la población escolar. En cualquier caso, debido a la insistencia de los investigadores a las autoridades sanitarias de la CA Andaluza se consiguió entre otras, instaurar SY en los comedores escolares y el uso de IK en gestantes.

En el estudio TIROKID realizado en más de 2000 niños españoles de varias CCAA mantienen una mediana de yoduria de 173 mcg/l lo cual demuestra que ha habido un cambio importante en los niveles de yoduria en esta población ya sea por un incremento de consumo de sal yodada, de leche y derivados o bien por la conocida como yodoprofilaxis silente más difícil de controlar.

Por otro lado Soriguer et al, en el estudio llamado Di@betes , con población adulta perteneciente a 16 de las 17 CCAA de nuestro país comunica una mediana de yoduria de 117mcg/l. Arrizabalaga et al, en su estudio sobre la evolución del estado nutricional de yodo en los escolares de la CCAA del País Vasco, comprueban la progresiva corrección de la DY, registrando un incremento de la mediana de yoduria desde 65 mcg/l del estudio de 1992 hasta los 147 mcg/l recientes (Arrizabalaga et al, 2012).

En 1995, en Cuenca, el Dr. S. Donnay y su equipo habían hecho una aproximación al tema, estudiando la nutrición de yodo al final del embarazo y en el primer trimestre del posparto. La yoduria media de 100 gestantes (39 semanas de gestación) fue de 78 mcg/l, un 88% de mujeres eliminaban menos de 100 mcg/l y un 20% menos de 50 mcg/l. Estos autores demostraron que las mujeres gestantes a término ya eran claramente DY .

En Galicia, en 1999 se elaboró un programa de promoción del consumo de SY dirigido en centros de salud, centros escolares y establecimientos de venta de alimentos. En el curso 2001-2002 se llevó a cabo una estimación del estado de nutrición yódica de los escolares gallegos estimándose que un 51,5% de los escolares tenían yodurias inferiores a 100 mg/l, lo que

determinaba que la población escolar gallega presentaba una deficiencia de yodo moderada. Con objeto de conocer la nutrición yódica en un grupo de riesgo como son las gestantes, se llevó a cabo un estudio en el que se encontró que casi el 68% de las mismas no alcanzaban el objetivo de la OMS de mantener una yoduria > 150 mcg/l y solo el 17% reconocía que consumía SY (Rodríguez et al, 2002). A partir de estos resultados se elaboró la “*Guía de prevención de los trastornos causados por déficit de yodo*” en el año 2007 en la que se recomendaba entre otras suplementar con yodo a la gestante con al menos 200 mcg/d de IK y uso de SY por parte de la población general. En la CA de Galicia, en el período 2000-2001 se realizó un estudio para conocer la ingesta de yodo en gestantes seleccionando al azar: 100 mujeres de cada una de sus provincias. La mediana de su yoduria era también inferior a 120 mcg/l y el porcentaje con yodurias inferiores a 150 mcg/l alcanzaba en Lugo al 87,4% de las mujeres (Grupo para el estudio de la DY de la Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. 2001).

Así a lo largo de toda la geografía española se fueron haciendo estudios en gestantes en los que siempre se encontraron yodurias significativamente bajas y correlacionándose con el consumo de SY; ejemplos como el estudio del Bierzo (González Mateo et al, 2011) o Málaga así lo mostraron (García Fuentes et al, 2003); solo un estudio realizado en Cataluña por el Dr. Lluís Vila (Vila et al, 2002) mostraba que las gestantes presentaban una mediana de yoduria global de 172 mcg/l y en Asturias gracias a las campañas de yodoprofilaxis, la mediana de yoduria era en primer trimestre de 130 mcg/l.

No fue hasta el 2005 en que se inició el “proceso embarazo, parto y puerperio” de la Consejería de salud de la Junta de Andalucía la recomendación de administrar suplementos de yoduro potásico a dosis de 150 mcg/d a mujeres gestantes para asegurar una adecuada ingesta de yodo y la recomendación de sustituir la sal común por sal yodada.

9.- Controversias de la suplementación con yodo:

Existen diferentes estudios que nos sugieren un posible efecto nocivo de la suplementación con yodo, el primero de ellos al que nos vamos a referir es el realizado en China, durante un periodo de 10 años, cuyo objetivo era medir la yoduria en tres áreas geográficas muy dispares entre sí; una zona que presentaba DY con yoduria media de 84 mcg/l, otra zona con ingestión adecuada de yodo con una cifra de yoduria de 243 mcg/l y la última de ellas, que definen como ingestión excesiva del mismo con yoduria de 651 mcg/l. En las zonas con ingesta suficiente y excesiva de yodo encontraban un aumento de las afecciones tiroideas (hipotiroidismo, hipertiroidismo, clínicos y subclínicos, bocio, tiroiditis autoinmune...) con respecto a la zona con DY. Los autores atribuyen una relación causal entre una ingestión más adecuada o excesiva de yodo con un aumento en las enfermedades tiroideas. Es de destacar un fallo importante en este estudio: no aportan evidencia alguna que excluya otras diferencias importantes entre las tres zonas, de tipo genético, nutricional o medioambiental, ya que lo único que miden son las yodurias (Teng et al, 2006). Otros estudios realizados también relacionan la suplementación de yodo con aumento de la AI tiroidea (Harach et al, 2002) pero en este caso sólo afectaría a la población genéticamente predispuesta (Tomer et al, 2003).

En España, durante el año 2010 Rebagliato et al, defienden que una ingesta adecuada de yodo durante el embarazo es esencial para la síntesis de HT, y el desarrollo normal del cerebro del feto, pero refieren una escasa evidencia sobre los efectos y la seguridad de los suplementos de yodo durante el embarazo en zonas con deficiente ingesta de yodo. Mantienen que suplementar con yodo a estas poblaciones durante la primera mitad del embarazo podría conducir a una disfunción tiroidea materna, con un aumento considerable de los niveles de TSH por encima de 3 mcg/ml en mujeres que consumían 200 mcg o más de yodo, comparado con las mujeres que tomaban menos de 100 mcg/día. Para ello, se realizó un estudio transversal con casi 2000 embarazadas, con rango gestacional muy variable (de 8 a 23 semanas) de tres zonas diferentes de España: Guipúzcoa, Sabadell y Valencia. Los investigadores hicieron un cálculo aproximado de la ingesta de yodo a través de la comida, la SY y los suplementos que tomaban las mujeres (Rebagliato et

al, 2010). Posteriormente, la Dra. Rebagliato publicó un estudio en el que se evaluó más de 1500 lactantes con una mediana de edad de 16 meses mediante las escalas de Bayley, y concluyó que los suplementos en yodo no mejoran el desarrollo neuropsicológico de los niños al año de edad (Rebagliato et al, 2013). Se necesitarían más estudios de investigación sobre los riesgos y beneficios de los suplementos de yodo tanto para la función tiroidea materna y el desarrollo neuropsicológico infantil.

En contra de lo anteriormente expuesto, distintos trabajos realizados en la población gestante europea que tomaban yoduro potásico no evidenciaron cambios en la AI tiroidea al suplementar con yoduro (Zimmermann et al, 2004). En esta misma vertiente, en el estudio realizado en Irán en un área con programa de suplementación de yodo, por Azizi et al, los autores no pudieron demostrar relación entre la presencia de alteraciones funcionales en los recién nacidos y la excreción urinaria de yodo (Azizi et al, 2010).

Otros estudios publicados demuestran que son varios los mecanismos implicados en el mantenimiento de la secreción de HT en cantidad normal, incluso cuando la ingesta de yodo es muy superior a las necesidades fisiológicas. Además se demuestra como dato positivo que los nódulos tiroideos autónomos, que son más frecuentes en una población con déficit de yodo, van desapareciendo de la población poco a poco después de que la DY ha sido solucionada (Bürgi et al, 2010).

En un estudio realizado en 2010 en la provincia de Málaga y dirigido por el Dr. Soriguer se demostró que la administración de un suplemento de yodo entre 100 y 300 mcg no modifica la función tiroidea en una población con una ingesta adecuada de yodo. Los resultados también muestran una ligera acción antiinflamatoria y antioxidante del yodo (Soriguer et al, 2011).

En la actualidad, se dispone de suficientes estudios epidemiológicos y experimentales que sustentan la relación entre DY y riesgo de alteraciones en el desarrollo cerebral del feto. Estos datos, permiten afirmar la necesidad de suplementar a toda mujer embarazada que viva en un entorno con DY como el que se ha demostrado en la mayoría de las comunidades españolas.

En Turquía se comprobó una disminución de bocio en niños de una escuela de este país tras una década de yodación obligatoria de la sal de mesa. El estudio también reveló que la DY sigue siendo un grave problema para las mujeres embarazadas. En base a estos resultados, los protocolos prenatales de seguimiento en Atención Primaria de este país deben de incluir suplementos en yodo (Kut et al, 2010). Sin embargo, durante muchos años se han repetido advertencias en contra de la exposición de las mujeres embarazadas y RN, sobre todo los prematuros, en especial al yodo que contienen contrastes radiológicos. Así mismo, si la glándula tiroidea del recién nacido se enfrenta a una sobrecarga de yodo es bloqueado por semanas durante un periodo que el cerebro requiere T4L para su desarrollo normal. Esto podría parecer contradictorio con la insistencia de la yodo-suplementación, pero esta no es peligrosa porque las cantidades de yodo en la SY y en los suplementos recomendados son mucho más pequeños que el yodo que contienen desinfectantes y medios de contraste. Los efectos negativos de un exceso de yodo durante el periodo neonatal no deben de ser utilizados para cuestionar la conveniencia o no de la suplementación con yodo durante el embarazo.

10.- Conclusiones acerca de la importancia del yodo:

Numerosos estudios, entre ellos y muy preclaramente los realizados por el grupo de Gabriella Morreale (Madrid) (Morreale de Escobar et al, 2000), han demostrado que:

1.- El yodo es esencial para la síntesis de T3 y T4, ambas hormonas son imprescindibles para el desarrollo cerebral (Escobar del Rey et al, 1993).

2.- La forma activa T3 es casi exclusivamente desarrollada a partir de la desyodación de la T4, por lo que es imprescindible conseguir una concentración adecuada de T4 (Pedraza et al, 2006).

3.- Durante la primera mitad del embarazo la T4 necesaria para el feto es enteramente procedente de la circulación materna y aunque a partir de la segunda mitad del embarazo la cantidad de T4 procedentes del tiroides fetal va aumentando, la T4 de origen materno, puede seguir siendo crucial para proteger el cerebro fetal de la deficiencia de T3 hasta el nacimiento, una situación que puede producirse incluso con niveles plasmáticos normales de T4.

4.- Cualquier circunstancia que conlleve una hipotiroxinemia materna o fetal es potencialmente peligrosa para el feto.

5.- La causa más frecuente conocida de hipotiroxinemia es la deficiencia de yodo en la dieta. Existen otras posibles causas genéticas que aún teniendo un aporte adecuado de yodo, hacen que la madre tenga hipotiroxinemia.

6.- Una moderada deficiencia de yodo durante el embarazo y periodo postnatal puede conllevar a secuelas inesperadas en el futuro, siendo la causa más importante de trastornos clínicos o subclínicos del desarrollo intelectual o psicomotor, especialmente en grupos de riesgo, como son los niños prematuros (Ares et al, 2008).

En el momento actual, todas las evidencias disponibles apoyan la suplementación sistemática con yodo oral de las mujeres embarazadas en aquellas zonas donde se conozca que existe deficiencia nutricional de yodo, tal y como se hace con ácido fólico o con otros suplementos nutricionales.

Por otro lado, es necesario definir los rangos de normalidad de HT para cada trimestre de gestación y para cada laboratorio según el grado de nutrición yódica de cada comarca geográfica (Stricker et al, 2007), debido a que la prevalencia de enfermedad tiroidea es frecuente y esta situación puede dar lugar a cambios en los valores hormonales (Pearce et al, 2008).

Los valores de referencia de HT de la población general no son superponibles a los de la población gestante ya que durante el primer trimestre de embarazo suceden una serie de cambios en los niveles de HT, proteínas transportadoras, TG y β -HCG en respuesta a la elevación de los estrógenos, que determinan unos resultados de laboratorio diferentes a los de las mujeres no gestantes. En la práctica clínica esto puede inducir a una interpretación errónea de los resultados (Glinoe et al, 1999; Haddow et al, 2008). Se acepta que en la población general los valores de TSH sean menores de 5 μ UI/l, pero en gestantes se han propuesto límites más bajos, considerando normales los niveles menores de 2,5 μ UI/ml en el 1º trimestre y menores de 3 μ UI/ml en segundo y tercer trimestre (Abalovich et al, 2007). No obstante, hay datos actuales que hacen cuestionar estos valores pues incluso se debería de ser más estricto a la hora de establecer límites ya que se ha relacionado unos niveles más bajos de TSH con menor incidencia de aborto o parto pretérmino (Negro et al, 2010). Por todo ello, es conveniente definir cuales son los valores poblacionales en mujeres embarazadas en cada trimestre, e incluso, semana de gestación y para cada población.

2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.- OBJETIVOS:

2.1.- Hipótesis de trabajo:

- 1.- La ingesta yódica en gestantes no se ajusta a las recomendaciones de la OMS.
- 2.- La yoduria y el volumen tiroideo (VT) aumentan con el embarazo y existe una interrelación entre ambas.
- 3.- Es necesario definir los rangos de normalidad de TSH y HT para cada trimestre de gestación y para cada laboratorio de referencia.
- 4.- La hipotiroxinemia materna se correlaciona con un menor cociente intelectual en la descendencia.
- 5.- Administrar yodo a gestantes es una práctica clínica segura, eficaz y evita posibles complicaciones.

2.2.- Objetivos:

2.2.1.- Objetivo principal:

- 1.- Valorar si la suplementación con diferentes dosis de IK en gestantes tiene repercusión sobre el desarrollo neurointelectual de la prole.

2.2.2.- Objetivos secundarios:

- 1.- Estudiar y comparar el grado de nutrición yódica, medido éste mediante la yoduria, en un grupo de gestantes tras la suplementación con 200, 300 mcg o SY y evaluarlo a lo largo del embarazo.
- 2.- Valorar la yoduria y función tiroidea en mujeres que toman SY recientemente o desde hace más de un año.
- 3.- Estimar en una población de gestantes sanas que habitan en una población catalogada como yododeficiente, los valores de referencia de HT para esas mujeres en los tres trimestres de gestación.
- 4.- Estudio de la AI tiroidea en la madre y su relación con la función tiroidea.

5.- Realizar un estudio ecográfico para evaluar el VT de la gestante en cada trimestre del embarazo y correlacionarlo con la dosis de IK administrada.

6.- Determinar en el RN la función tiroidea medida mediante la TSH “neonatal” y el VT mediante ecografía.

7.- Realizar una valoración neuropsicológica de los hijos lactantes nacidos de madres suplementadas con tres dosis diferentes IK.

3.- PACIENTES Y MÉTODOS

3.- PACIENTES Y MÉTODOS.

3.1.- Pacientes:

Se estudiaron a mujeres sanas procedentes de cuatro centros de salud de Atención Primaria que acudieron al programa de “Embarazo, parto y puerperio” de la capital jiennense. Todas las mujeres fueron reclutadas antes de la diez semana de gestación por una matrona del centro de salud y se remitieron para su seguimiento a la consulta de Endocrinología del Complejo Hospitalario de Jaén.

El estudio se realizó en Jaén teniendo en cuenta un estudio previo (Santiago et al, 2004) en el que se reconoce esta provincia como zona de endemia bociosa leve-moderada, y se recomienda la administración de suplementos yodados a la mujer embarazada para prevenir la yododeficiencia. Las gestantes no tomaron suplementos hasta la semana diez de gestación.

Una vez realizada la primera determinación analítica, recibieron una dosis de yodo que permitió mantener la yoduria por encima de 100 mcg/l a partir del primer trimestre del embarazo. A todas las gestantes se les informó del objetivo del estudio y firmaron un consentimiento informado normalizado para participar en el mismo.

3.1.1.- Consentimiento Informado (Anexo 1)

3.1.2.- Criterios de inclusión:

Mujeres que acudieron al programa de control de embarazo en el Área Sanitaria de Jaén, que cumplían los siguientes requisitos:

- 1.- Mayores de 18 años.
- 2.- Ausencia de antecedentes de patología tiroidea.
- 3.- Ausencia de patología médica concomitante.
- 4.- Edad gestacional inferior o igual a 10 semanas de amenorrea.
- 5.- Aceptación libre particular de participar en el ensayo, con consentimiento informado por escrito.

6.- No estar incluida en la realización de otro ensayo clínico.

3.2.3.- Criterios de exclusión:

1.- Negativa a participar.

2.- Alergia a compuestos yodados.

3.- Antecedentes de alergia, idiosincrasia o hipersensibilidad a fármacos.

4.- Historia de ingesta de complejos polivitamínicos que contengan yodo.

5.- Presencia de patología tiroidea previa o enfermedad crónica grave.

6.- Pacientes toxicómanas, o cualquier situación que en opinión del investigador o del médico responsable pudiera sesgar la evaluación de la eficacia o la seguridad del estudio.

3.2.- MÉTODOS:

3.2.1.- Diseño del estudio:

Estudio prospectivo de intervención farmacológica aleatorizada con tres ramas de tratamiento a lo largo del embarazo sobre una muestra de mujeres sanas. La secuencia del estudio fué el siguiente: Selección-Aleatorización-Asignación de tratamiento-Seguimiento de embarazo-Recién nacido-Niño <2 años de vida.

Las gestantes reclutadas fueron divididas en 3 grupos, un grupo que recibió 300 mcg de yodo en forma de Yoduk[®] (200 un comprimido al día junto a otro comprimido del mismo de 100), un segundo grupo recibió 200 mcg al día de yodo en forma de Yoduk[®] 200 un comprimido al día y un último grupo que fue suplementado exclusivamente con SY, asegurándonos que no hubiera habido ingesta de complejos vitamínicos que contuvieran yodo, lo cual modificaría los resultados analíticos.

Las mujeres suplementadas con SY constituyeron la población control del estudio.

3.2.2.- Variables a estudiar:

En todas las mujeres se midieron HT (T4-L,T3-L) así como TSH, TGB, β -HCG y yoduria. Estas mediciones se realizaron en el primer trimestre (antes de la diez semana de gestación), en segundo trimestre (entre 24 y 26 semanas de gestación), en el tercer trimestre (entre la 34-36 semana de gestación) y en el postparto. Además, se recogieron:

1.- Características socio-demográficas de la población estudiada: edad, profesión, estudios, estado civil, número de hijos previos y número de abortos si los ha habido.

2.- Ficha obstétrica del protocolo de embarazo normal de los centros de atención primaria: en el que se incluye fecha de la última regla (FUR), la fecha probable de parto (FPP) y datos de exploración física (peso, talla y constantes vitales).

3.- Yoduria: yodo urinario en una muestra de orina de 24 horas por el Método Benotti (Benotti et al, 1963).

4.- Función tiroidea en los tres trimestres de gestación y en el postparto:

Las HT (T4L, T3L), TSH y la TG se determinaron mediante Inmunoensayo quioluminiscente con partículas paramétricas para la determinación cuantitativa de estas.

T4 libre (Beckman Access Inmunoasay System Free). Con rangos de normalidad para el primer trimestre de gestación 0,73-1,13 ng/dl, para el segundo trimestre 0,54-1,18 ng/dl y para el tercer trimestre 0,56-1,09 ng/dl.

T3 libre (Beckman Access Inmunoasay System Free T3). Con rango de normalidad entre 2,5-3,9 pg/ml.

Tiroglobulina (ng/ml) (Beckman Access Inmunoasay System Tiroglobulin). Rango de normalidad de nuestro laboratorio entre 0 y 43 ng/ml.

TSH (Beckman Access Inmunoasay System. Hypersensitive hTSH). Intervalo de normalidad de nuestro laboratorio entre 0,4-5,6 μ UI/ml.

5.- Estudio de la Autoinmunidad tiroidea:

Anticuerpos TPO (Anticuerpos Antiperoxidasa): determinándose mediante Quimioluminiscencia y con rango de normalidad de nuestro laboratorio entre 0-65 UI/ml y considerándose positividad cuando están por encima de 65 UI/ml.

Anticuerpos TSI: TRAb (Antireceptor de TSH determinados mediante RRE, radioreceptor Assay), considerándose positivos cuando son superiores a 2 UI/ml.

Anticuerpos ATTG: Anti-TG, determinándose mediante técnica ELISA (Enzyme-Linked InmunoSorbent Assay) y considerándose positivos cuando son superiores a 150 UI/ml.

6.- TSH neonatal realizada en sangre de cordón con límite de normalidad en 15 μ U/ml (Sullivan et al, 1997).

7.- VT materno y fetal: Mediante una ecografía a tiempo real usando un transductor lineal a 7,4 MHz, se realiza una ecografía transversal y longitudinal que permite medir la profundidad (D), la anchura (W) y la longitud (L) de cada lóbulo. El volumen de cada lóbulo se calculó por la fórmula: $V(\text{ml})=0,479D \times W \times L$. El volumen final es la suma de los dos lóbulos (Brunn et al, 1981; Delangue et al, 1997; Soriguer et al, 2000).

8.- Encuesta dietética y social:

Tipo de sal que consumía: Variable dicotomizada en cuatro respuestas:

- Común
- Marina
- yodada
- No lo recuerda

Tabaquismo: variable dicotomizada en dos respuestas: Si/No.

Uso reciente de antisépticos yodados: variable dicotomizada en dos respuestas: Si/No.

Nivel de estudios: variable dicotomizada en 4 respuestas:

- Sin estudios.
- Estudios primarios.
- Estudios secundarios.
- Estudios universitarios.

Uso reciente de antisépticos yodados: variable dicotomizada en dos respuestas: Si/No.

9.- Variables de evaluación del desarrollo neurosensorial en los niños.

El desarrollo infantil entre los 18-20 meses de edad se evaluó en las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil.

El test consta de tres escalas:

- Escala Mental: que evalúa la agudeza sensorio-perceptiva, la capacidad de respuesta a estímulos, la adquisición temprana de constancia de los objetos, la comunicación verbal (vocalizaciones al comienzo de la comunicación verbal), la capacidad de resolución de problemas y la capacidad temprana para generalizar y clasificar (Anexo 4).

- Escala Psicomotriz: permite evaluar el grado de control corporal, la coordinación motora y la habilidad manipulativa de manos y dedos. El foco de atención de esta escala lo constituye la evaluación de la destreza y coordinación psicomotora y no los aspectos de la inteligencia que se reflejan en el movimiento. No obstante, debe tenerse en cuenta que los logros psicomotores posibilitan la relación con el entorno y aprendizajes nuevos (Anexo 5).

- Registro de comportamiento: mediante el cual es posible evaluar la naturaleza de las orientaciones sociales y objetivas del niño hacia su entorno, tal y como se expresan en sus actitudes, intereses, emociones, actividades, tendencias de aproximación y evitación a los estímulos, así como su energía.

Las puntuaciones del niño en el test permiten obtener un índice de desarrollo mental y un índice de desarrollo psicomotor (media 100 y desviación típica 16) cuyas medidas indican retraso, precocidad o similitud en relación con el nivel de funcionamiento de los sujetos de la misma edad cronológica.

3.2.3.- Recogida de datos y fuentes de información (Anexo 2):

La recogida de datos de las madres se hizo en cada trimestre de embarazo con determinación de TSH, HT, anticuerpos TPO, antiroglubulina y antireceptor TSH (TSI), β -HCG y TG. Esta analítica se realizó coincidiendo con la solicitada por su médico de familia según el proceso “Embarazo, Parto y Puerperio” en el centro de salud en los tres trimestres de embarazo.

La ecografía tiroidea en cada trimestre de embarazo se realizó en el Servicio de radiología de Complejo Hospitalario de Jaén según visita programada.

Al no disponer en nuestro hospital de la técnica para hacer la determinación de yoduria, la muestra de la orina de 24 horas estuvo congelada hasta su traslado para análisis en el Laboratorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Carlos Haya de Málaga.

Las medidas del desarrollo infantil a los 18 meses de edad fueron realizadas por un psicólogo becado especializado y se realizaron en una sala de evaluación que reunía las siguientes condiciones: era lo suficientemente amplia para que hubiera una mesa, sillas para los adultos, silla de niño, una cuna, un parque, y para niños que pudieran andar, tuvieran un camino recto y libre de unos 3 metros en la misma sala o cerca de ella. Debía tener un aspecto agradable, no del tipo de austera oficina. Además, estaba amueblada de tal manera que tanto la madre como el niño se sintieran a gusto (decoración con

motivos infantiles, alegre y divertida). Debía de tener un armario para guardar los materiales y disponer de juguetes y material lúdico diferentes a los usados para el del test y el niño debía de disponer de amplio espacio debajo de la mesa.

4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.1- Análisis estadístico:

Los datos de las variables fueron recogidas y analizados mediante el programa estadístico SPSS v21.

Para evitar sesgos al definir los rangos de normalidad de HT fueron eliminadas del estudio estadístico y del análisis de los resultados aquellas mujeres que tenían anticuerpos antitiroideos positivos y niveles de TSH mayores de 5,6 mUI/ml (límite superior de normalidad del rango de referencia de nuestro laboratorio).

Los resultados descriptivos se hicieron para cada variable de forma individual y para cada trimestre siendo representados estos valores en media, mediana y desviación estándar así como en percentiles del 3 al 97. Para todas las variables continuas se realizó un ajuste a la normalidad de la distribución mediante el test de Shapiro Wilk. El contraste de hipótesis entre dos muestras se hizo mediante T de Student o test U de Mann-Wittney, teniendo en cuenta la posible dependencia entre variables (por ejemplo a lo largo de los tres trimestres de embarazo) y para variables de clasificación de más de dos niveles con los test de ANOVA o Kruskall-Wallis, según al ajuste a la normalidad de la distribución. La dependencia entre variables cuantitativas se valoró mediante los coeficientes de correlación (r de Pearson o R de Spearman, según el ajuste a la normalidad). Para determinar la tendencia de los resultados analíticos durante el embarazo se utilizaron modelos de regresión lineal que permitieron determinar los efectos de los diferentes trimestres en el nivel de hormona. En todos los casos, la decisión estadística se hizo para un nivel de rechazo H_0 de $\alpha < 0,05$ para dos colas.

Los resultados se expresaron en Media \pm Desviación estándar. La yoduria, yodo en leche materna y la TG también fue expresada en Mediana \pm Desviación Estándar.

El tamaño muestral se calculó a partir de la variable principal del estudio, que es la yoduria. Teníamos estudios previos sobre los valores de yoduria en una población de mujeres embarazadas en un área geográfica cercana, así

como valores de yoduria en un grupo de gestantes sanas de Jaén (García Fuentes et al, 2005; Santiago et al, 2008).

Si se incluyeran un total de 57 unidades experimentales distribuidas entre los 3 grupos según las proporciones fijadas por el investigador, se conseguiría una potencia del 80% para detectar las diferencias en el contraste de la hipótesis nula H0: las pruebas de los 3 grupos fueron iguales mediante la prueba de ANOVA de 1 Factor para muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación era del 5% asumiendo que la variabilidad entre grupos era 967,69 y la variabilidad entre grupos fué de 519,08. Asumiendo un 30% de posibles pérdidas, se incrementó el tamaño muestral hasta 25 pacientes por grupo, supusimos un total de **75 pacientes** en el estudio.

La asignación de cada paciente al grupo de tratamiento, se llevó a cabo por una persona externa al estudio para evitar sesgo de selección. Para ello generó una tabla de asignación a tratamiento aleatoria creada con el software Epidat 3.1. Una vez que comprobamos que el paciente cumplía los criterios de inclusión para el estudio la Matrona contactó con la persona encargada de la aleatorización, que le indicó el grupo al que era asignado el paciente.

En el enmascaramiento no hubo ciegos.

4.2.- Sesgos del estudio:

Sesgos de Participación o Selección: Al ser incluido el proyecto dentro del programa de atención de las embarazadas de cada centro de salud y al no exigirle un esfuerzo añadido al convencional, no fue previsible el rechazo de muchas mujeres por problemas laborales o de otra índole.

Otro posible sesgo, es que las mujeres de los centros de salud no representarían a la población general pues podrían ser atendidas privadamente, pero los estudios realizados en ambos centros demostraron que el 99% de la población asistida acudió a los programas de seguimiento de ambos centros.

4.3.- Aspectos éticos de la investigación:

El estudio se llevó a cabo según la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigaciones Biomédicas, así como siguiendo los preceptos incluidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada en la Asamblea de Seúl en 2008) para la investigación biomédica. También se tuvo en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002. Tanto el diseño como el desarrollo del trabajo se ajustaron a las normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95, revisión de julio de 2002 de la “European Medicines Agency”-EMeA). El tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos que participaron en el estudio se ajustó a lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, 15/1999 de 13 de Diciembre, informando al paciente de sus derechos ARCO (Acceso, Rectificación, Corrección y Oposición). Se aseguró el anonimato de las gestantes y confidencialidad de los datos, los cuales no estuvieron accesibles a personas ajenas al estudio, para ello se disociaron las muestras de los datos personales sensibles para su adecuada protección durante el análisis de los casos.

Se informó a las pacientes candidatas a entrar en el proyecto a través de una Hoja de Información al Paciente. Además, todas las que participaron en el estudio prestaron su consentimiento, informado y voluntario para el uso de sus muestras, el principio de Autonomía estaba asegurado por el Consentimiento Informado (Anexo 1).

Este proyecto fue sometido al dictamen del Comité de Ética de Investigación de la provincia de Jaén previamente a su inicio, que fue positivo (Anexo 2). Las participantes y sus hijos/as estaban totalmente protegidos, para que la investigación sirviera tanto a las participantes como a la sociedad en su conjunto. Hemos asegurado el rigor científico de la investigación, diseñando un proceso sistemático, organizado y objetivo, enfocado desde una perspectiva pragmática.

El principio de Beneficiencia y no Maleficiencia del estudio estuvieron asegurados, ya que existen estudios preclínicos del perfil de seguridad de la yodoprofilaxis. De hecho, pudimos asegurar que las gestantes que recibieran más dosis de lo actualmente recomendado, es decir 300 mcg, no corrían riesgo

alguno de sufrir consecuencias de exceso de yodo ya que el comité científico sobre la alimentación de la Comisión Europea ha estimado que la dosis de yodo a partir de la cual comienzan a producirse cambios bioquímicos en la función tiroidea es de 1800 mcg/día.

Se coordinaron las determinaciones analíticas de las variables del estudio con el proceso de seguimiento de Embarazo, para no crear molestias extras a las participantes.

Los test a los niños son absolutamente inocuos.

El principio de Justicia se aseguró por la selección aleatoria de las mujeres para incluirlas en los distintos grupos. El punto discordante es que suplementábamos con SY al grupo control, aunque suponíamos de una mayor ventaja la suplementación con IK pero nuestro objetivo era intentar demostrar los beneficios de la yodoprofilaxis y valorar cual era la dosis más eficaz en nuestra población y para esta premisa hay que demostrarlo fehacientemente.

5.- RESULTADOS Y PUBLICACIONES:

5.- RESULTADOS

Dado el gran número de variables a analizar, los resultados se dividieron en función del orden cronológico de exploración de los mismos. Del total de 304 mujeres evaluadas en un principio, el estudio estadístico se realizó en las 131 que completaron el seguimiento y fueron aleatorizadas en tres grupos (Figura 5.1):

- Grupo que consumió Sal Yodada (SY) constituido por 38 mujeres, que representaron el 29%.
- Grupo suplementado con 200 mcg (200 IK) de yodo por día, en forma de IK, integrado por un total de 55 mujeres (42%).
- Grupo suplementado con 300 mcg (300 IK) de yodo por día, que fue integrado por 38 mujeres (29%).



Figura 5.1.- Distribución de las gestantes según la suplementación de yodo recibida

5.1.- Variables sociodemográficas y antropométricas:

Todas las mujeres incluidas en el estudio eran de raza blanca. Su edad media fué de $30,8 \pm 4,77$ años (rango: 18-41 años) y su IMC fué de $23,97 \text{ kg/m}^2$ (rango:17,78-34,80).

Respecto al nivel de estudios de las 131 gestantes estudiadas en 75 de las mujeres no se registró este dato (57%). En el resto; 21 mujeres (15%) tenían estudios universitarios, 15 de ellas (12%) estudios primarios y 11 (9%) habían cursado estudios secundarios. Tan sólo 9 (7%) de ellas no tenían ningún tipo de estudios (Figura 5.2).

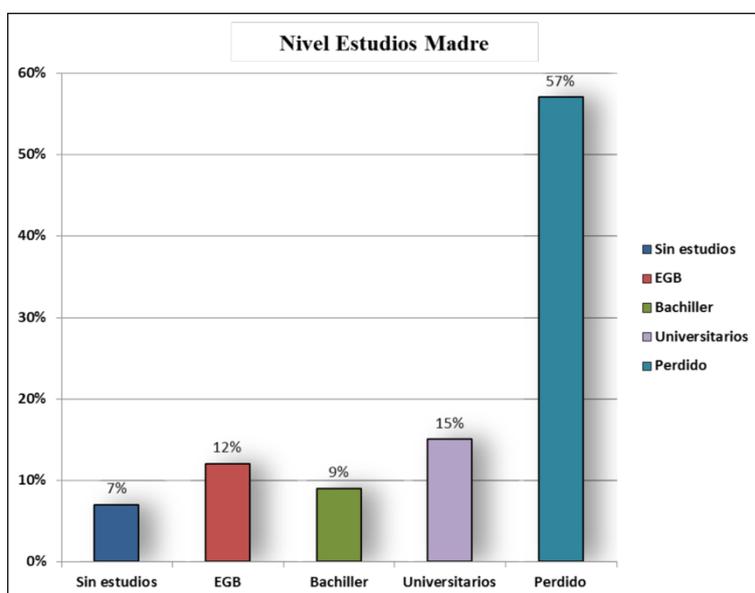


Figura 5.2.- Nivel de estudios en las madres estudiadas

5.2.- Ingesta de sal yodada:

A las gestantes se les preguntó acerca de cuál era el tipo de sal que consumían haciéndoles hincapié en que no confundieran sal marina con SY. Esta pregunta se les hizo durante la primera entrevista en la consulta de la matrona.

Treinta de las gestantes (21,4%) referían consumir SY desde siempre, 18 (13%) SY desde el momento en que conocieron su estado de gravidez, siendo el total de mujeres que consumían SY de 48 (34,4%). Sal común la usaban 33 mujeres (26%), 16 (12%) referían consumir sal marina y 34 (27,6%) no conocían el tipo de sal que consumían (Figura 5.3).

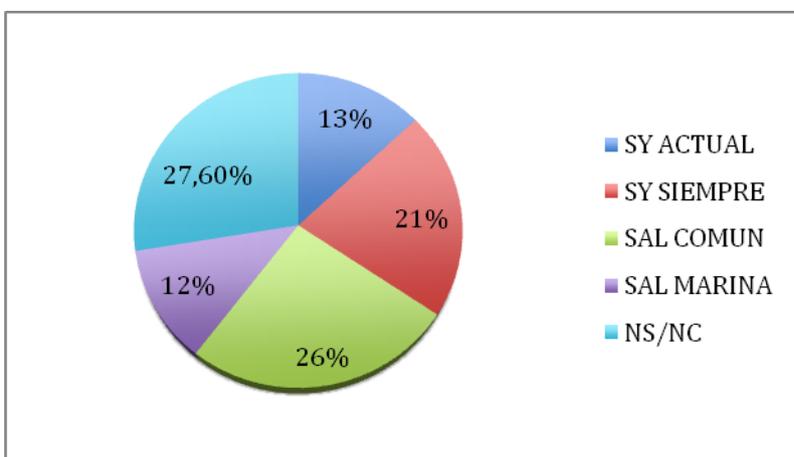


Figura 5.3.- Tipo de sal consumida por las mujeres estudiadas

5.3.- Estudio de función tiroidea y TSH durante la gestación

5.3.1.- Valores de TSH

5.3.1.1- TSH en la totalidad de gestantes

La TSH aumentó progresivamente a lo largo del embarazo ($p < 0,001$) con niveles medios de 1,69 mcg/dl, 1,84 mcg/dl y 2,16 mcg/dl en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente (Tabla 5.1).

Tabla 5.1.- Valores de función hormonal en las mujeres embarazadas en función del grupo de tratamiento.

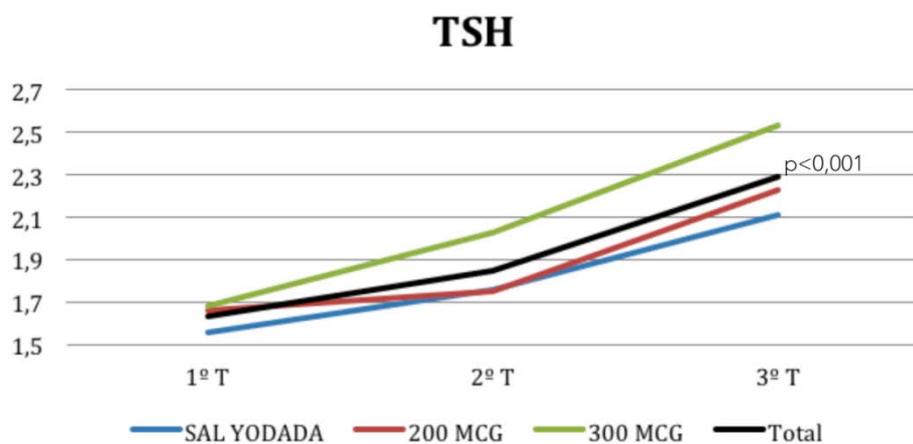
	Total	200 mcg	300 mcg	Sal Yodada
	n=131	n=55	n=38	n=38
Variable	MediaDT±	Media±DT	MediaDT±	Media±DT
TSH 1º T	1,69*±1,08	1,76±1,29	1,75±0,91	1,61±1,01
TSH 2º T	1,84*±0,86	1,79±1,06	2,03±0,75	1,74±0,64
TSH 3º T	2,11±1,11	2,11±1,3	2,51±1,07	2,09±0,82
T4-L 1º T	0,81*±0,14	0,77±0,11	0,81±0,17	0,83±0,13
T4-L 2º T	0,61*±0,09	0,59±0,09	0,62±0,09	0,64±0,1
T4-L 3º T	0,59*±0,11	0,56±0,12	0,61±0,1	0,6±0,11
T3-L 1º T	3,11*±0,44	2,99±0,36	3,31±0,41	3,09±0,53
T3-L 2º T	2,7*±0,34	2,62±0,32	2,83±0,33	2,67±0,37
T3-L 3º T	2,71*±0,34	2,72*±0,4	2,76±0,35	2,68±0,26

TG 1° T	20,03±51,9	25,46±71,6	13,02±9,18	21,31±42,76
TG 2° T	17,78*±45,12	21,67±62,28	8,48±6,27	22,77±39,28
TG 3° T	20,64±53,0	24,83±75,83	13,98±14,85	22,17±37,53
β- HCG 1° T	99589,71*±127219,02	84933,18±83223,55	75535,02±59128,62	150534,6±211562,22
β- HCG 2° T	34699,3*±91449,94	49130,9±144773,95	25074,63±23192,07	28148,94±37141,97
β- HCG 3° T	23290,19*±15183,76	27529,34±17023,24	18085,58±10547,32	22200,34±16114,72

*Diferencias significativas entre las medias $p < 0,05$

5.3.1.2- TSH en función de los grupos de tratamiento:

No existió modificación de los niveles de TSH a lo largo del embarazo en ninguno de los grupos de estudio (Figura 5.4).



5

Figura 5.4.- Evolución de la TSH (μ UI/ml) a lo largo de la gestación en la totalidad de las gestantes y en los diferentes grupos de tratamiento

5.3.1.3.- Valores de normalidad de TSH en función del trimestre de gestación

Teniendo en cuenta las gestantes que mantenían niveles de yoduria en los límites de normalidad (>100 mcg/l) y tomando como valor inferior el P3 y como valor superior el P97 obtenemos los valores de referencia de TSH para cada trimestre (Tabla 5.2):

TSH: 0,23 y 4,18 μ UI/ml en el primer trimestre.

TSH: 1,78 y 3,89 μ UI/ml en el segundo trimestre.

TSH: 2,01 y 4,30 μ UI/ml en el tercer trimestre.

Tabla 5.2.- Distribución de las concentraciones de TSH, hormonas tiroideas, tiroglobulina y yoduria en los tres trimestres de gestación

	Trimestre	Media	Mediana	P3	P50	P97
TSH (μ UI/ml)	Primero ^a	1,67	1,52	0,23	1,5	4,18
	Segundo ^b	1,86	1,78	0,36	1,78	3,89
	Tercero ^c	2,13	2,01	0,3	2,01	4,3
T4L (ng/dl)	Primero ^a	0,8	0,8	0,6	0,8	1,06
	Segundo ^b	0,61	0,6	0,43	0,6	0,85
	Tercero ^c	0,59	0,57	0,4	0,57	0,82
T3L (pg/ml)	Primero ^a	3,07	3,04	2,33	3,03	3,84
	Segundo ^b	2,71	2,68	2,04	2,68	3,51
	Tercero ^c	2,79	2,62	1,99	2,62	3,46
TG (ng/dl)	Primero ^a	17,2	11,6	1,176	11,6	61,5
	Segundo ^b	13,63	10,82	1,92	10,81	37,98
	Tercero ^c	17,45	10,85	1,69	10,85	59,87
Yoduria (μ g/l)	Primero ^a	129,06	109,87			
	Segundo ^b	202,31	179,53			
	Tercero ^c	195,64	181,78			

^{a)} Primer trimestre: entre la séptima y la décima semana de gestación.

^{b)} Segundo trimestre: semanas 24 a 28 de gestación.

^{c)} Tercer trimestre: semana 36 a 38.

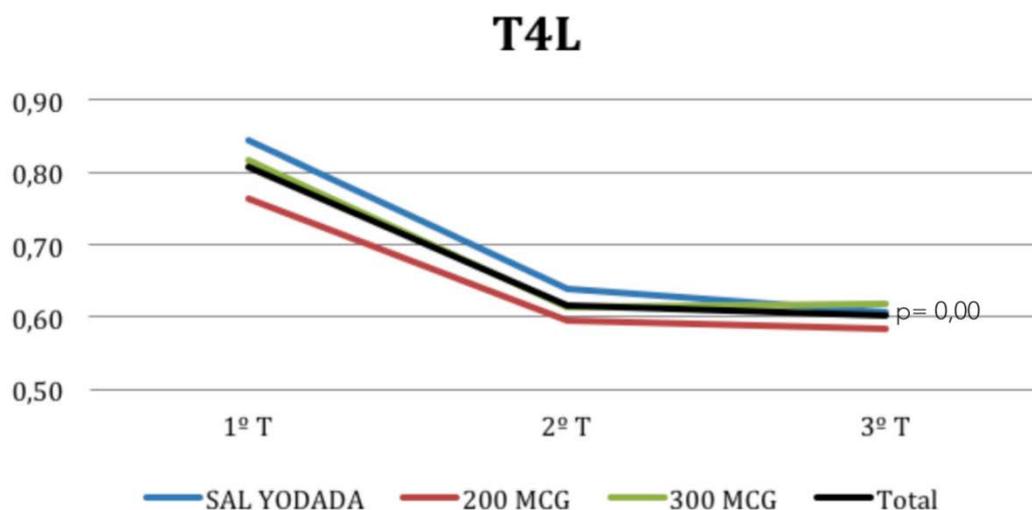
5.3.2.- Valores de T4L:

5.3.2.1.- T4L en la totalidad de las gestantes:

Consideradas las gestantes en su totalidad, observamos un descenso significativo ($p=0,00$) de los niveles de T4L del primer trimestre ($0,81\pm 0,14$) respecto al segundo ($0,61\pm 0,095$) y tercer trimestre ($0,59\pm 0,11$), probablemente en relación con la tendencia observada en los niveles de TSH anteriormente descritos (Figura 5.5) (Tabla 5.1).

5.3.2.2.- T4L en función de los grupos de tratamiento

Los niveles de T4L no se modificaron a lo largo de la gestación, de forma significativa ($p=0,16$), en ninguno de los grupos de estudio (Tabla 5.1) (Figura 5.5).



** Incremento significativo sólo en el grupo total de gestantes

Figura 5.5.- Niveles de T4L (ng/dl) en la totalidad de gestantes y en función del trimestre de gestación y del grupo de tratamiento

5.3.2.3.- Valores de normalidad de T4L en función del trimestre de gestación

Analizadas las gestantes que mantuvieron un buen nivel de yoduria a lo largo del embarazo, y tomando los valores de referencia los comprendidos entre el P3 y el P 97, para la T4L obtuvimos los siguientes rangos de normalidad (Tabla 5.2):

T4L: 0,60-1,06 ng/dl en el primer trimestre.

T4L: 0,43-0,85 ng/dl en el segundo trimestre.

T4L: 0,40-0,82 ng/dl en el tercer trimestre.

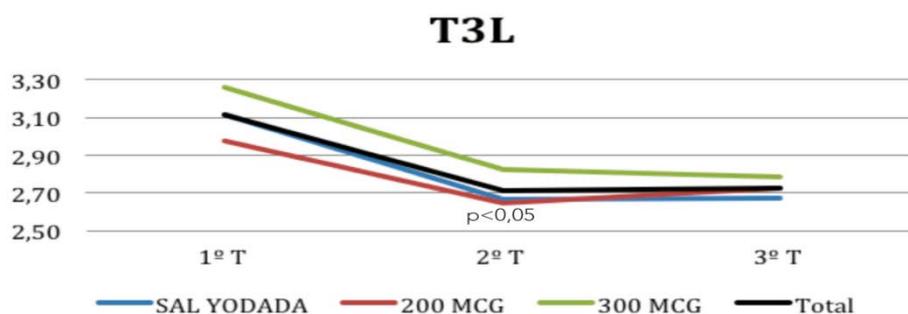
5.3.4.- Valores de T3L

5.3.4.1.- T3L en la totalidad de gestantes

Consideradas las gestantes en su conjunto, los valores de T3L se comportaron de forma similar a lo observado con la T4L. Es decir, existía un descenso significativo ($p=0,00$) de los niveles de T3L entre el primer trimestre ($3,11\pm 0,44$) al segundo ($2,70\pm 0,34$) y tercer trimestre ($2,71\pm 0,34$) (Tabla 5.1) (Figura 5.6).

5.3.4.2.- T3L en función de los grupos de tratamiento

En las mujeres suplementadas con 200 mcg las cifras de T3L aumentaron significativamente ($p < 0,05$) en el 3º trimestre respecto al 2º trimestre ($2,72 \pm 0,4$ vs $2,62 \pm 0,32$). En los otros dos grupos SY y 300 mcg no hubo modificaciones significativas en los valores de T3L (Tabla 5.1) (Figura 5.6).



*Incremento significativo en las gestantes suplementadas con 200 mcg en el 3T respecto al 2T

Figura 5.6.- Niveles de T3L (pg/ml) en la totalidad de gestantes a lo largo del embarazo y en función del grupo de tratamiento

5.3.4.3.- Valores de normalidad de T3L en función del trimestre de gestación

Analizadas el total de gestantes que mantuvieron buenos niveles de yoduria a lo largo del embarazo y tomando los valores de referencia los comprendidos entre el P3 y el P97, para la T3L obtuvimos los siguientes valores de referencia (Tabla 5.2):

T3L: 2,33-3,84 pg/ml en el primer trimestre.

T3L: 2,04-3,51 pg/ml en el segundo trimestre.

T3L: 1,99-3,46 pg/ml en el tercer trimestre.

5.3.5- Valores de TG:

5.3.5.1.- TG en la totalidad de gestantes

En el conjunto global de las gestantes los valores de TG fueron similares a lo largo del embarazo (Tabla 5.1) (Figura 5.7).

La TG media en cada trimestre de gestación fué de:

Primer trimestre: 20,03 ng/dl.

Segundo trimestre: 17,78 ng/dl.

Tercer trimestre: 20,64 ng/dl.

La mediana de TG durante la gestación fué de 8,86 ng/dl, y de 9,2 ng/dl, 7,6 ng/dl respectivamente en primer, segundo y tercer trimestre de gestación.

5.3.5.2.- TG en función de los grupos de tratamiento

Los valores de TG tuvieron un comportamiento independiente del grupo de tratamiento y del trimestre de embarazo (Figura 5.7).

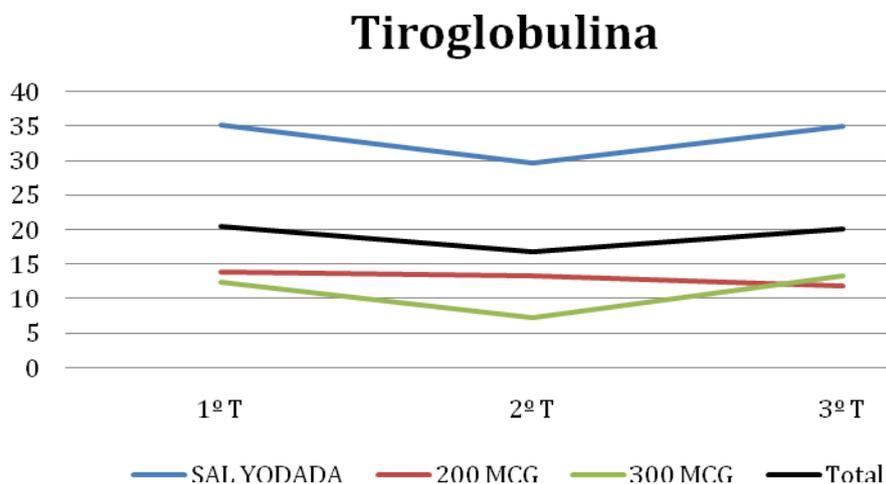


Figura 5.7.- Valores de tiroglobulina (ng/dl) en la totalidad de gestantes y en función del trimestre de gestación y grupo de tratamiento

5.3.5.3.- Valores de normalidad de TG en función del trimestre de gestación:

Analizadas las mujeres gestantes que presentaban valores óptimos de yoduria, y tomando como valores de referencia los comprendidos entre el P3 y P97, para la TG obtuvimos los siguientes valores de normalidad (Tabla 5.2):

TG: 1,176- 61,50 ng/dl en el primer trimestre.

TG: 1,92-37,98 ng/dl en el segundo trimestre.

TG: 1,69-59,87 ng/dl en el tercer trimestre.

5.3.6.- Valores de β -HCG:

5.3.6.1.- β -HCG en la totalidad de gestantes

Los valores de β -HCG disminuyeron a lo largo del embarazo de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 5.8). Así, en el segundo ($34699,3\pm 91449,4$) y tercer trimestre ($23290,19\pm 15183,76$) se observó un descenso ($p<0,05$) de los valores de β -HCG respecto a los valores del primer trimestre ($99589,71\pm 12219,02$). Descenso que fué paralelo al ascenso de las cifras de TSH a lo largo de la gestación como se ha comentado anteriormente y se detalla en la Tabla 5.1 y Figura 5.8.

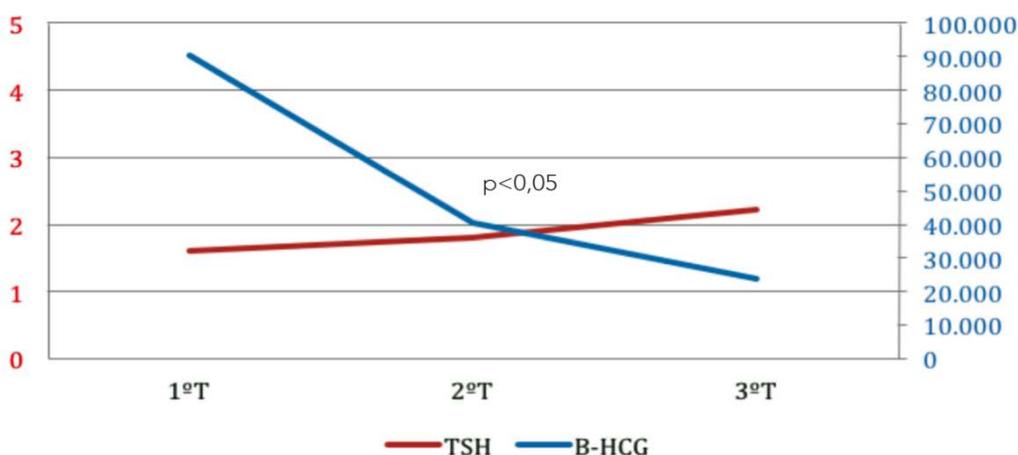


Figura 5.8.- Evolución de los valores de TSH (μ UI/ml) y de β -HCG (UI/L) a lo largo de la gestación

Durante el primer trimestre, en el conjunto global de las gestantes se comprobó como existía una correlación negativa ($p<0,001$, $r=-0,077$) entre los valores de β -HCG y de TSH (Figura 5.9).

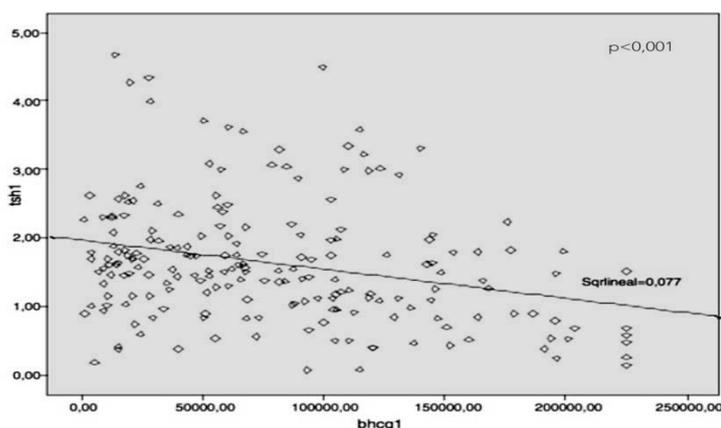


Figura 5.9.- Correlación entre TSH ($\mu\text{UI/ml}$) y $\beta\text{-HCG}$ (UI/l) en el primer trimestre de gestación

5.3.6.2.- $\beta\text{-HCG}$ en función de los grupos de tratamiento

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de $\beta\text{-HCG}$ según los grupos de tratamiento ($p=0,82$) (Tabla 5.1).

5.4.- Yoduria en los tres trimestres de gestación

5.4.1.- Yoduria en la totalidad de las gestantes

Consideradas a las gestantes en su conjunto, los niveles de yoduria fueron significativamente ($p=0,000$) más bajos en el primer trimestre (mediana de $109 \mu\text{g/L}$), respecto al segundo ($175,62 \pm 83,49$) ($p=0,000$) y tercer trimestre ($169,46 \pm 91,67$) ($p=0,02$), siendo similares entre el segundo y el tercero (Tabla 5.3).

Tabla 5.3.- Yoduria ($\mu\text{g/l}$) en función del trimestre de gestación y la dosis de tratamiento

	Total	200 mcg	300 mcg	Sal Yodada
	n=140	n=55	n=38	n=38
Variable	Media \pm DT	Media \pm DT	Media \pm DT	Media \pm DT
Yoduria 1º Trimestre	130,41 \pm 80,71	116,55 \pm 71,47	136,93 \pm 82,56	145,15 \pm 89,7
Yoduria 2º Trimestre	175,62* \pm 83,49	177,13 \pm 82,35	222,01 \pm 85,51	130,27 \pm 64,82
Yoduria 3º Trimestre	169,46** \pm 91,67	166,19 \pm 74,6	212,43 \pm 114,66	144,25 \pm 85,48
Yoduria media	157,03 \pm 71,11	150,93*** \pm 59,16	177,73 \pm 72,36	147,70 \pm 85,55

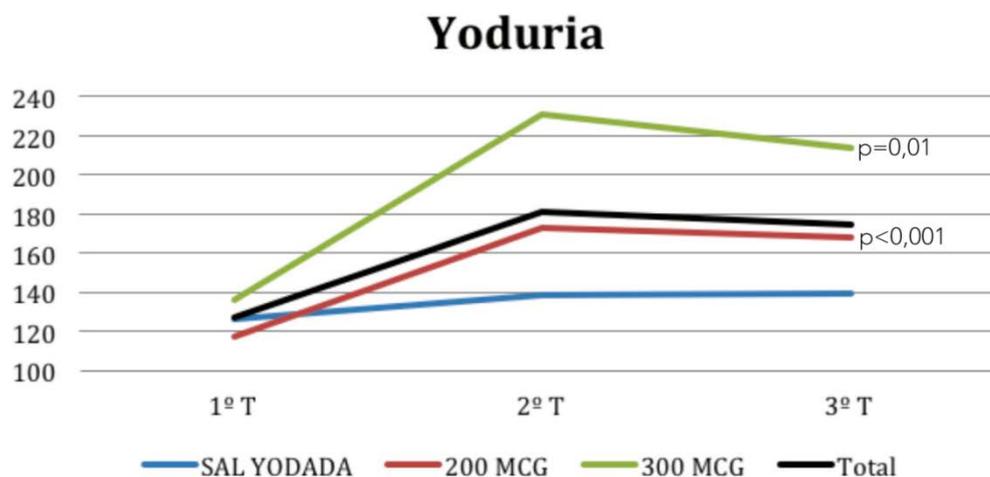
*Diferencias significativas entre las medias de Yoduria al primer trimestre y el segundo, $p=0,000$.

** Diferencias significativas entre las medias de Yoduria al primer trimestre y el tercer, $p=0,020$.
*** Diferencias significativas entre las medias de Yoduria en el grupo 200 y grupo 300, $p<0,001$.

5.4.2.- Yoduria en función de los grupos de tratamiento

La yoduria a lo largo del embarazo se incrementó significativamente ($p<0,001$) en los grupos suplementados con 200 y 300 mcg. No observándose tal incremento en el grupo suplementado con SY.

Por otro lado, la yoduria del grupo tratado con 300 mcg/día fue significativamente ($p=0,01$) mayor que en los otros dos grupos de tratamiento (Figura 5.10 y Tabla 5.3).



* Incremento significativo en el grupo tratado con 300 mcg/día de KI, $p<0,01$.

** Incremento significativo en el grupo tratado con 200 mcg/día de KI, con respecto a SY, $p<0,001$.

Figura 5.10.- Representación gráfica de los niveles de yoduria (mcg/l) en la totalidad de las gestantes a lo largo de la gestación y en función de los grupos de tratamiento

5.5.- Estudio de autoinmunidad tiroidea:

5.5.1.- Autoinmunidad tiroidea en la totalidad de gestantes:

a) Positividad frente a TPO:

En el primer trimestre de embarazo tuvimos 6 gestantes de las 124 analizadas, 9 de las 120 estudiadas en el segundo trimestre, y dos de las 98 embarazadas en el tercer trimestre presentaron títulos positivos de Ab-TPO (Tabla 5.4).

	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
Total	124	120	98
TPO(+)	6	9	2
Porcentaje real	4,8%	7,5%	2,0%

Tabla 5.4.- Porcentajes de TPO(+) en cada trimestre de gestación

b) Positividad frente a TSI

Cuando estudiamos al total de mujeres, hubo 5 gestantes de las 102 valoradas en el primer trimestre, 4 de 101 en el segundo y 4 de 91 estudiadas en el tercer trimestre que presentaron títulos de Ab-TSI positivos (Tabla 5.5).

Tabla 5.5.- Porcentaje de Anticuerpos anti TPO(+) anti TSI en cada trimestre de gestación

	TSI(+) 1º Trimestre	TSI(+) 2º Trimestre	TSI(+) 3º Trimestre
Total	102	101	91
Positivos	5	4	4
Porcentaje real (%)	4,9%	4%	4,4%

c) Relación entre TPO(+) y tirotropina:

En el primer trimestre, los niveles medios de TSH fueron significativamente ($p < 0,001$) mayores en las gestantes con TPO(+) que en las gestantes con TPO(-) ($3,47 \pm 6,18$ vs $1,8 \pm 1,31$, respectivamente) (Figura 5.11).

En el segundo y tercer trimestre los valores de TSH fueron similares entre los grupos de las gestantes con TPO(+) y TPO(-).

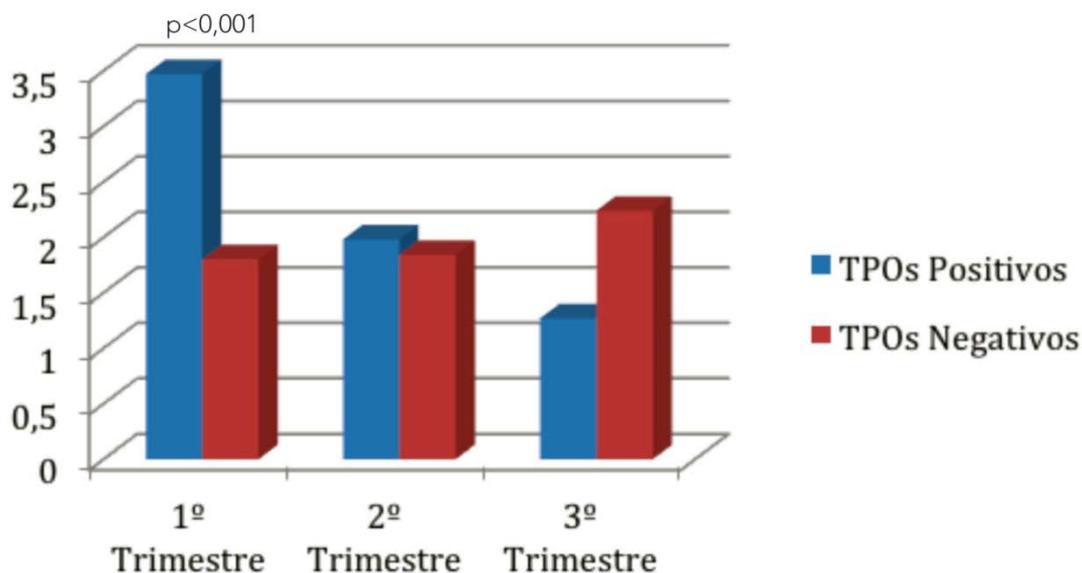


Figura 5.11.- Valores de TSH ($\mu\text{UI/ml}$) plasmática en cada trimestre de gestación, en función de la positividad de los anticuerpos anti-TPOs

d) Relación entre TPO(+) y función tiroidea

A lo largo del embarazo los valores de T4L y T3L fueron similares entre las gestantes con títulos positivos y negativos de Ab-TPO.

e) Relación TPO(+) y volumen tiroideo materno

El VT a lo largo de los tres trimestres de embarazo fué significativamente mayor en las gestantes con TPO(+) que en las mujeres con TPO(-), tal y como se describe en la Tabla 5.6 y Figura 5.12.

Tabla 5.6.- Volumen tiroideo (cc) en los tres trimestres de gestación en función de TPO(+/-)

		N	Media(cc)	DT	P
VT 1º Trimestre	TPO(-)	103	8,68	2,93	p<0,004
	TPO(+)	6	12,45	4,69	
VT 2º Trimestre	TPO(-)	63	8,74	2,83	p<0,047
	TPO(+)	5	11,48	3,85	
VT 3º Trimestre	TPO(-)	52	10,01	2,48	p<0,046
	TPO(+)	4	13,72	3,04	

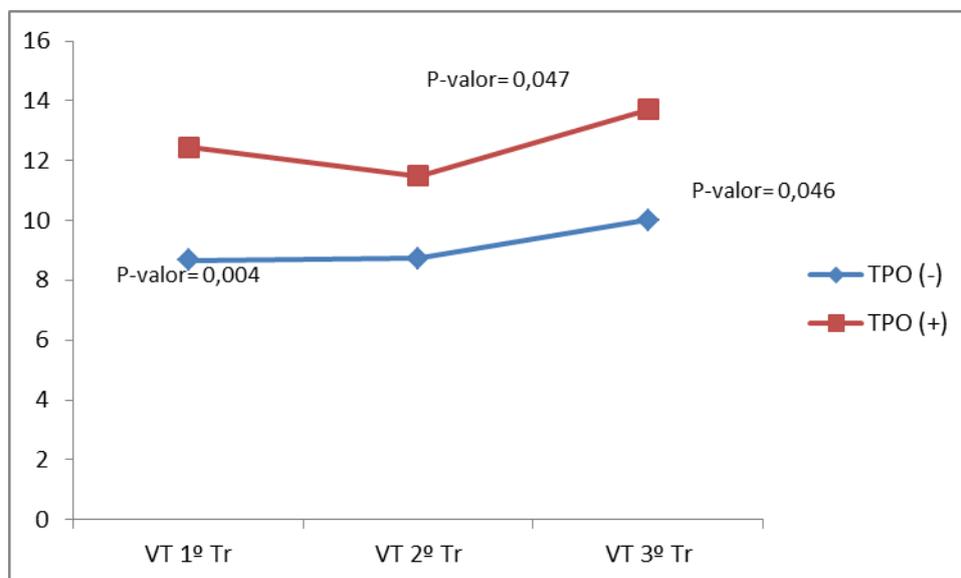


Figura 5.12.- Evolución del volumen tiroideo materno (cc) en los tres trimestres de la gestación en función de TPO+/-.

f) Relación TPO(+) y TG

Las mujeres con títulos positivos de TPO tenían una TG más elevada en el segundo y tercer trimestre de gestación respecto a las mujeres con TPO negativos: $57,68 \pm 62,67$ vs $11,8 \pm 16,48$ en el segundo trimestre ($p=0,000$) y $77,47 \pm 83$ vs $17,39 \pm 45,22$ en tercer trimestre ($p=0,013$).

No existiendo diferencias ($p= 0,106$) entre los niveles de TG encontrados en el primer trimestre: $34,69 \pm 55,15$ vs $16 \pm 39,06$.

g) Relación entre TSI(+) y función tiroidea, VT materno y TG :

Los valores de TSH, T4L, T3L, TG y el VT a lo largo de la gestación fué similar entre las mujeres con TSI (+) y TSI(-) (Tabla 5.7 y Figura 5.13).

Tabla 5.7.- Valores medios de TSH en cada trimestre de gestación y su correlación con TSI+/-

	TSI	N	Media \pmDT	p
TSH 1º T	Negativo	95	$1,68 \pm 1,06$	0,14
	Positivo	4	$0,88 \pm 0,32$	
TSH 2º T	Negativo	97	$1,83 \pm 0,84$	0,36
	Positivo	4	$2,23 \pm 0,84$	
TSH 3º T	Negativo	87	$2,24 \pm 1,13$	0,10
	Positivo	4	$1,29 \pm 0,99$	

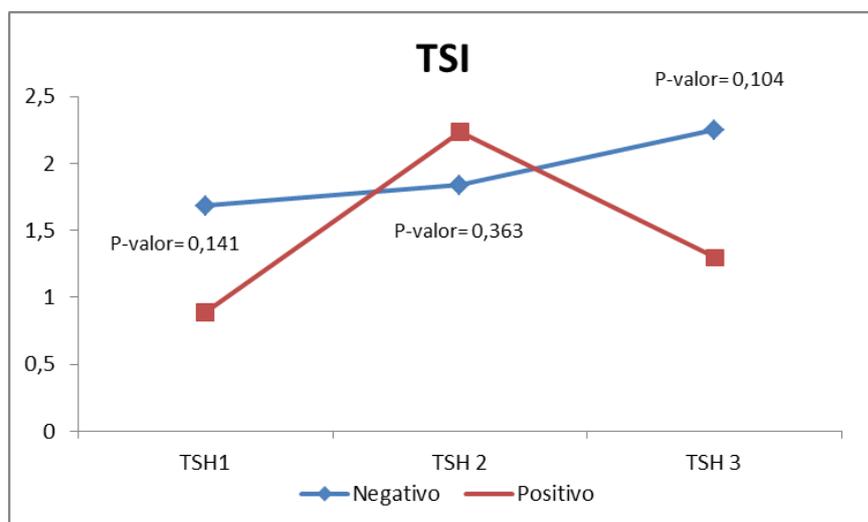


Figura 5.13.- Correlación independiente entre la positividad TSI y los valores de TSH

Cuando analizamos la positividad de la AI en función de los subgrupos de tratamiento recibido, el tamaño muestral se redujo ostensiblemente, no obteniendo estudio estadístico posible. Este es el motivo por el que la AI tiroidea sólo la estudiamos en el total de la muestra de gestantes.

5.6.- Volumen tiroideo de las gestantes.

5.6.1.- Volumen tiroideo en la totalidad de gestantes

De las 131 mujeres estudiadas en total, el VT se determinó en el primer trimestre a 113, en el segundo a 69 y en el tercero a 59 mujeres. El VT aumentó significativamente ($p < 0,001$) a lo largo del embarazo (Tabla 5.8) (Figura 5.17).

No encontramos correlación significativa entre el VT del total de las gestantes y los valores de TSH y T4L durante el embarazo.

5.6.2.- Volumen tiroideo en función de los grupos de tratamiento:

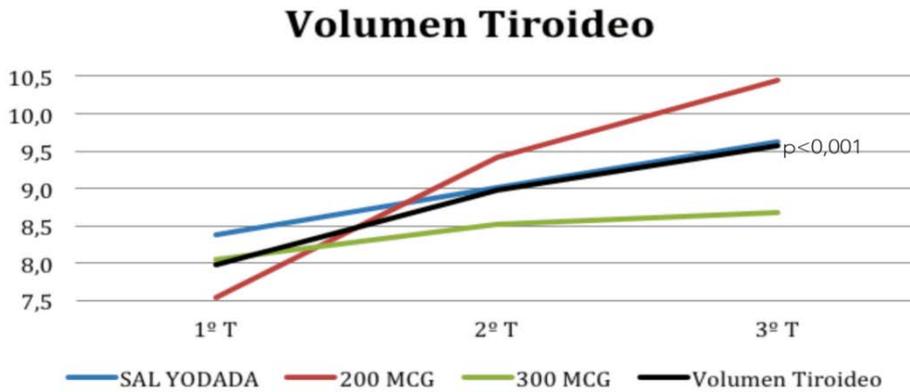
En la Tabla 5.8 se exponen los valores del VT en función del trimestre de gestación y su correspondencia con la dosis de IK administrada.

Tabla 5.8.- Volumen tiroideo materno (cc) en el conjunto de embarazadas y en función del grupo de tratamiento recibido

Variable	Grupo	N	Media	DT
VT 1º Trimestre	SY	35	9,47	3,02
	200 mcg	44	8,42	2,77
	300 mcg	34	8,86	3,89
	Total	113	8,88*	3,22
VT 2º Trimestre	SY	19	8,98	2,64
	200 mcg	33	9,70	3,18
	300 mcg	17	8,02	3,09
	Total	69	9,09*	3,05
VT 3º Trimestre	SY	16	9,72	1,97
	200 mcg	25	10,79	3,23
	300 mcg	18	9,50	2,76
	Total	59	10,11*	2,81

*Diferencias significativas entre el VT a lo largo de la gestación, $p < 0,001$

Las modificaciones observadas en el VT fué similar en los tres grupos de tratamiento. Por tanto, la evolución del VT fue independiente de la dosis de IK administrada (Figura 5.14).



*Incremento significativo del VT a lo largo de la gestación en la totalidad de gestantes, $p < 0,001$.

Figura 5.14.- Evolución del volumen tiroideo (cc) a lo largo del embarazo para las gestantes consideradas en su conjunto y en función del grupo de tratamiento

En el 1º Trimestre y 2º Trimestre de gestación no existió correlación significativa entre el VT y los valores medios de TSH y T4L. En el tercer trimestre el VT si se correlacionó positivamente ($r=0,30$, $p=0,03$) con las cifras de TSH y negativamente con la yoduria ($r=-0,28$, $p=0,05$) (Figura 5.15 y 5.16).

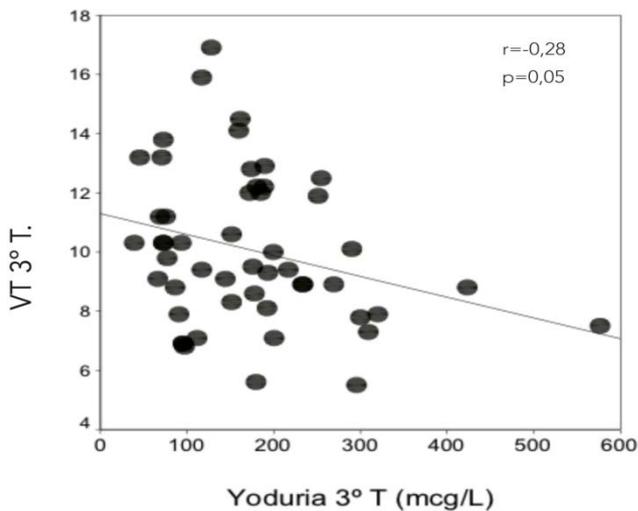


Figura 5.15.- Correlación entre el volumen tiroideo materno (cc) y la yoduria materna ($\mu\text{g/l}$) durante el tercer trimestre

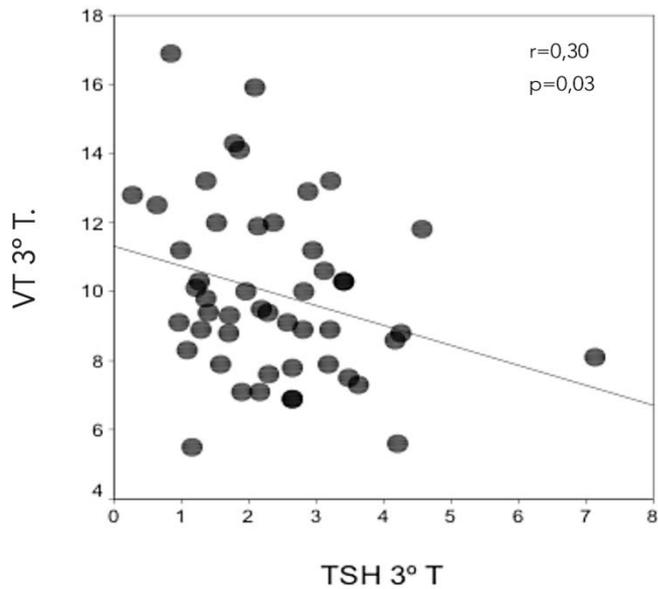
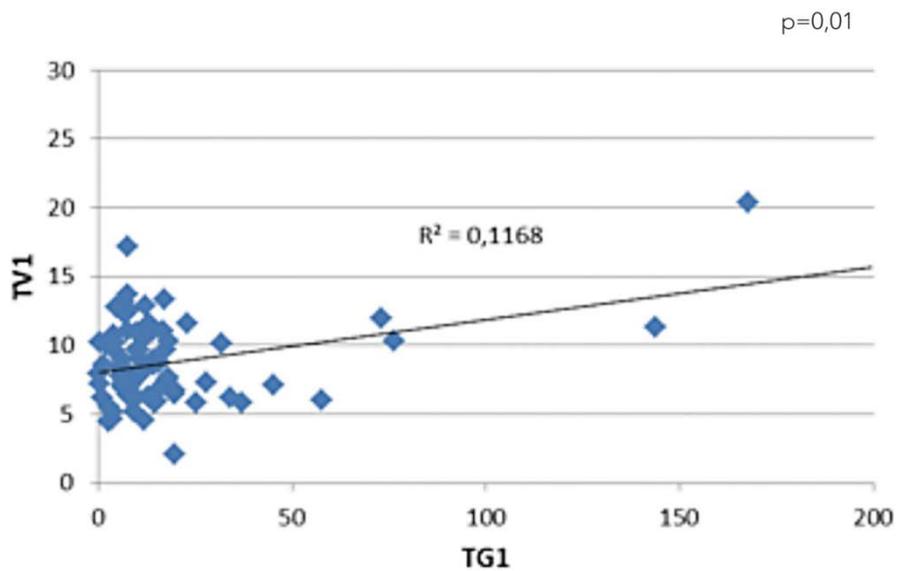


Figura 5.16.- Correlación entre el volumen tiroideo materno (cc) y la TSH (μ UI/ml) en el tercer trimestre de embarazo

5.6.3.- Relación entre Volumen tiroideo materno y valores de Tiroglobulina:

Encontramos una correlación positiva entre el VT y la TG; durante el primer ($p=0,01$, $r=0,11$), el segundo ($p=0,011$, $r=0,11$) y el tercer trimestre de gestación ($p<0,05$, $r=0,02$) (Figura 5.17).



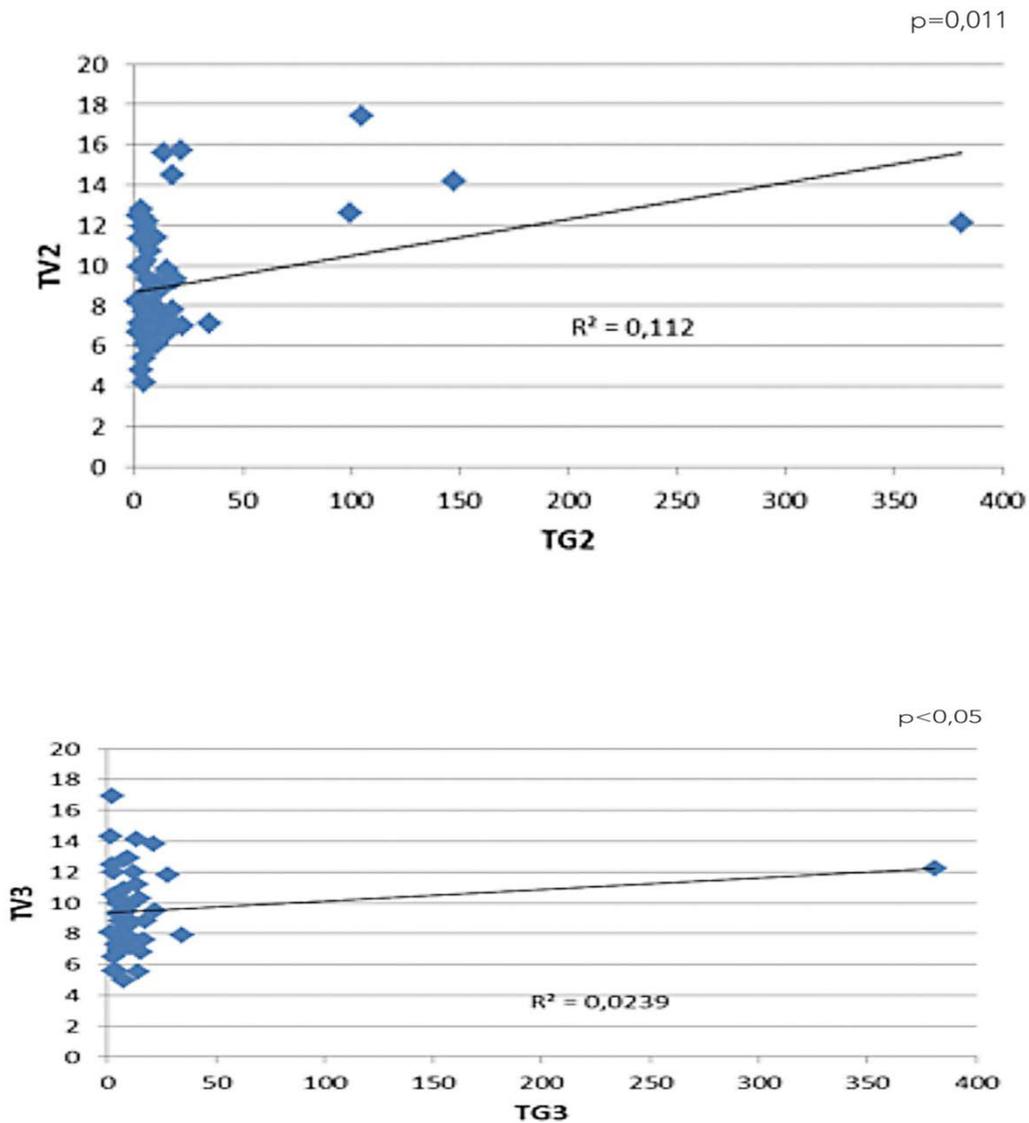


Figura 5.17.- Representación gráfica del volumen tiroideo materno (cc) y los valores de tiroglobulina (ng/dl) en los tres trimestres de gestación

5.7.- Resultados Obstétricos:

En cuanto a la duración del embarazo, 115 de los 131 estudiados (93%) fueron a término, considerándose éste entre la semana 37 y la 42, mientras que 16 (7%) de los mismos fueron prematuros (EG < 37 semanas). La media de la edad gestacional al parto fue de $39,05 \pm 1,92$ semanas (Rango: 27-42). Ningún embarazo superó las 42 semanas de gestación (Figura 5.18).

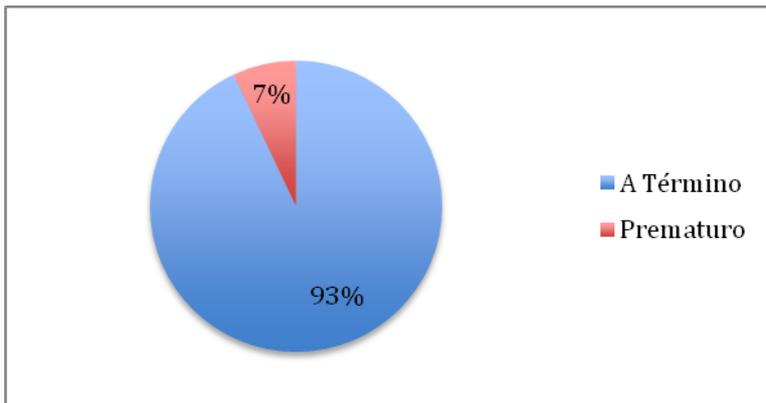


Figura 5.18.- Representación gráfica de la edad gestacional de los recién nacidos

Con respecto al tipo de parto, de los 131, 102 (73%) fueron de tipo vaginal, 22 (15%) fueron cesárea, 7 (5%) fueron vaginales instrumentales, 10 (7%) son datos perdidos (niños nacidos en sanidad privada o fuera de Jaén) (Figura 5.19).

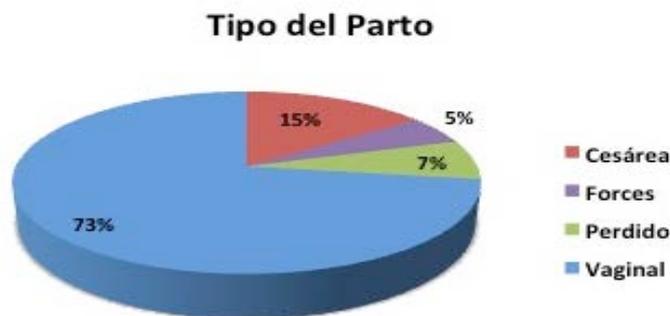


Figura 5.19.- Representación gráfica del tipo de parto realizado

En cuanto al sexo del recién nacido, un 47% de varones (N=61) y un 53% de mujeres (N=70). Hubo un recién nacido (0,7%) que padeció durante el alumbramiento de sufrimiento fetal.

En la siguiente tabla se representan las características generales de los niños nacidos (Tabla 5.9).

Tabla 5.9.- Características generales de los recién nacidos

Variable del RN	Valor medio±DT
Peso al nacimiento	3,22 ± 0,59 Kg
Talla al nacimiento	50± 2,84 cm
Perímetro cefálico	34,66±2,8 cm
Puntuación Apgar	8,68±0,87 puntos

Las características de los RN fueron similares en los tres grupos de tratamiento.

5.8.- Volumen tiroideo en los recién nacidos

5.8.1.- VT de los RN del total de gestantes estudiadas

De los 131 RN atendidos existen datos del volumen tiroideo en 41 de ellos y el volumen medio al nacimiento fue de 0,44±0,14 cc. Existe una correlación negativa ($r=-0,21$, $p=0,04$) entre el VT del RN en los primeros días de vida y la cantidad de yodo en la LM (Figura 5.20).

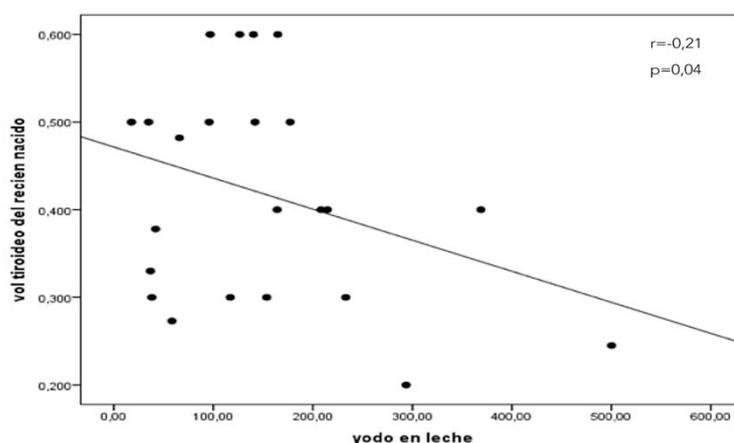


Figura 5.20.- Relación entre volumen tiroideo (cc) del recién nacido y cantidad de yodo en la leche materna (mcg/l)

No hubo diferencias significativas entre el VT del recién nacido del total de gestantes y el resto de parámetros analizados (peso del RN, test de Apgar y los valores de TSH en el cordón).

5.8.2.- Volumen tiroideo del recién nacido en función de los grupos de tratamiento de las gestantes:

El VT fue significativamente ($p=0,045$) mayor en los hijos de las gestantes que toman SY ($0,65\pm 0,12$ cc) frente a las que toman dosis de 200 ($0,47\pm 0,18$ cc) y 300 mcg ($0,42\pm 0,14$ cc). No existiendo diferencias entre el VT de los hijos de las gestantes que tomaban 200 o 300 mcg de IK (Tabla 5.10).

Tabla 5.10.- Correlación entre el volumen tiroideo del recién nacido y la dosis administrada de yodo a la madre

Dosis administrada a la madre	VT del RN (cc) \pm DS	p
200 mcg	0,47 \pm 0,18	p=0,102
300 mcg	0,42 \pm 0,14	p=0,098
Sal Yodada	0,65 \pm 0,12	p=0,045

5.9.- Valoración de la función tiroidea y autoinmunidad post parto maternas:

5.9.1.- Función tiroidea postparto en el total de gestantes:

En la tabla 5.11 se detallan los diferentes parámetros de función tiroidea materna en el postparto del grupo global (Tabla 5.11).

Tabla 5.11.- Valores absolutos de la función y autoinmunidad tiroidea en la madre después del parto

Variable	N		Media	Mediana	DT
	Válidos	Perdidos			
TSH postparto	81	59	2,50	1,58	8,12
T4-L postparto	79	61	0,83	0,76	0,72

T3-L postparto	76	64	3,06	3,04	0,39
TG postparto	72	68	16,27	8,40	25,32
TPO postparto	74	66	35,98	17,95	76,86
Anti TPO postparto	75	65	80,63	18,55	344,75
TSI postparto	69	71	0,88	0,18	5,65

Consideradas las gestantes en su conjunto, los valores de TSH en el postparto se correlacionaron significativamente con los de TSH en el primer trimestre ($r=0,30$) ($p=0,007$), segundo trimestre ($r=0,44$) ($p<0,001$) y tercer trimestre ($r=0,45$) ($p<0,001$) de gestación (Tabla 5.11) (Tabla 5.1).

5.9.2.- Función tiroidea postparto en función de los grupos de tratamiento:

Al comparar entre sí los diferentes grupos de tratamiento (SY, 200 y 300 mcg de IK) no existió una correlación significativa entre los valores postparto de TSH, T4L, T3L, TG y autoinmunidad tiroidea en función de la dosis de IK administrada durante la gestación.

5.10.- Contenido de yodo en leche materna

5.10.1.- Contenido de yodo en leche materna en la totalidad de gestantes

Considerando el total de gestantes la mediana de yodo en LM (n 45) fue de $203,67 \pm 120,92$ mg/l y este dato se correlacionó significativamente ($p < 0,0001$) con la yoduria de la madre en el tercer trimestre ($r = 0,40$) (ajustado por la edad de gestación ($p = 0,539$), con la TSH de la madre en el tercer trimestre ($p = 0,90$) y con el grupo de tratamiento ($p = 0,59$)) (Figura 5.21).

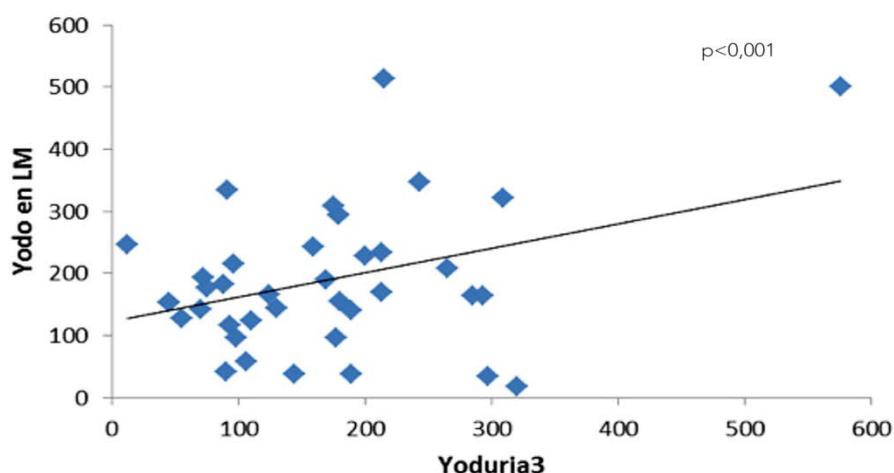


Figura 5.21.- Representación gráfica que correlaciona la yoduria en el tercer trimestre de gestación (mcg/l) y la cantidad de yodo en leche materna (mcg/l)

Además, la concentración de yodo en la LM se correlacionó negativamente ($p = 0,04$, $r = -0,4$ ajustado por la edad gestacional) con el VT materno postparto (Figura 5.22).

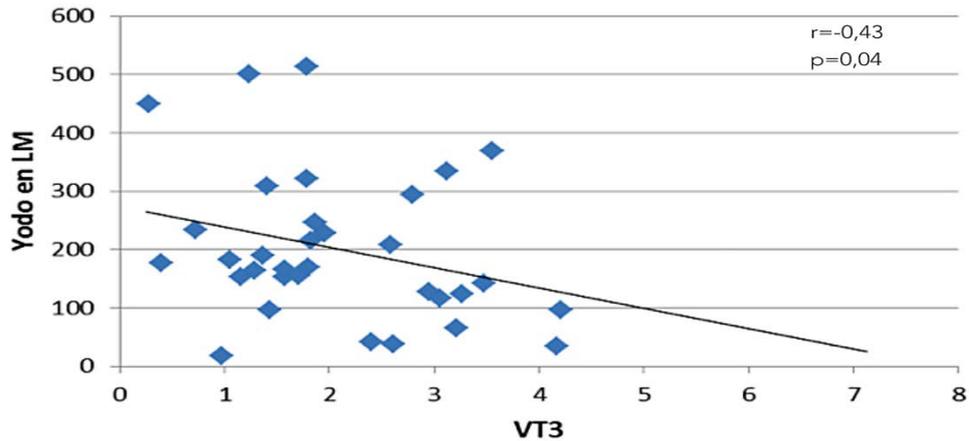


Figura 5.22.- Correlación entre yodo en leche materna (mcg/l) y volumen tiroideo materno postparto (cc)

5.10.2.- Contenido de yodo en la leche materna en función de los grupos de tratamiento

Cuando analizamos en función de la dosis administrada, observamos que las madres suplementadas con 200 mcg/día presentaban unos valores significativamente ($p < 0,05$) mayores de yodo en LM respecto a SY y a las suplementadas con 300 mcg/día (Tabla 5.12).

Tabla 5.12.- Niveles de yodo en leche materna (mcg/l) en función de los grupos de tratamiento

	Yodo en leche materna
Sal Yodada	114,88 mcg
200 mcg	291,32* mcg
300 mcg	210,72 mcg

* $p < 0,05$ SY y 300 mcg

5.11.- Ingesta de sal yodada previa al embarazo vs reciente: consumo de sal yodada, yoduria y función tiroidea.

Al dicotomizar la variable SY en otras dos:

- 1.- Consumo de SY antes de la gestación (más de un año).
- 2.- Consumo de SY desde el comienzo de la gestación.

Los niveles de yoduria fueron significativamente ($p=0,001$) mayores en las que tomaban SY desde hacía más de un año, siendo los niveles de yoduria en el primer trimestre de $173,79 \pm 81,83$ mcg/l frente a $97,61 \pm 47,69$ mcg/l. Esta diferencia se mantiene a lo largo del embarazo también en el tercer trimestre ($206,34 \pm 78,80$ vs $128,67 \pm 68,84$ mcg/l) ($p=0,03$), ajustado por la variable grupo de tratamiento (Tabla 5.13).

Tabla 5.13.- Valores de yoduria (mcg/l) en función de la ingesta de SY actual o de siempre

Variable	Grupo	Media	DT	Mínimo	Máximo
Yoduria 1º Tr	SY Actual	97,61	47,69	36,89	212,22
	SY Siempre	173,79	81,83	77,30	410,27
Yoduria 2º Tr	SY Actual	169,52	83,23	38,04	318,48
	SY Siempre	189,69	102,08	56,46	458,15
Yoduria 3º Tr	SY Actual	128,67	68,84	12,45	234,17
	SY Siempre	206,34	78,80	95,20	344,99

A lo largo de los tres trimestres de gestación ni la TSH, la T4L, T3L y TG fueron similares en los tres grupos de tratamiento en función de que las mujeres tomaran o no SY (Tabla 5.14).

Tabla 5.14.- Valores de la función tiroidea de las gestantes en función del uso de sal yodada actual o de siempre

Uso de sal		N	Media	DT	p
TSH 1º Tr (µUI/ml)	SY Actual	15	1,97	1,70	p>0,05
	SY Siempre	29	1,78	1,11	
TSH 2º Tr (µUI/ml)	SY Actual	17	2,15	1,00	p>0,05
	SY Siempre	29	1,66	0,74	
TSH 3º Tr (µUI/ml)	SY Actual	11	2,12	1,13	p>0,05
	SY Siempre	25	2,01	0,87	
T4-L 1º Tr (ng/dl)	SY Actual	16	0,84	0,14	p>0,05
	SY Siempre	29	0,80	0,11	
T4-L 2º Tr (ng/dl)	SY Actual	17	0,62	0,07	p>0,05
	SY Siempre	27	0,60	0,08	
T4-L 3º Tr (ng/dl)	SY Actual	11	0,57	0,08	p>0,05
	SY Siempre	25	0,58	0,11	
T3-L 1º Tr (pg/ml)	SY Actual	12	3,23	0,33	p>0,05
	SY Siempre	29	3,12	0,61	
T3-L 2º Tr (pg/ml)	SY Actual	17	2,81	0,35	p>0,05

	SY Siempre	27	2,70	0,38	
T3-L 3º Tr (pg/ml)	SY Actual	11	2,70	0,25	p>0,05
	SY Siempre	25	2,69	0,32	

*p valor>0,05

El VT en el segundo y tercer trimestre del embarazo

fué menor ($p=0,049$ y $p=0,001$ respectivamente, ajustado por la variable grupo de tratamiento) en las mujeres que habían tomado sal yodada antes del embarazo (8,64 cc y 7,74 cc vs 10,88 y 11,73 cc, respectivamente) (Tabla 5.15).

Tabla 5.15.- Volumen tiroideo materno (cc) en función del uso de sal yodada reciente o de siempre

	Uso de Sal	Media	DT	P
VT Madre 1º Tr	SY Actual	9,40	3,49	>0,050
	SY Siempre	8,22	3,14	
VT Madre 2º Tr	SY Actual	10,88	2,55	0,049
	SY Siempre	8,64	3,35	
VT Madre 3º Tr	SY Actual	11,73	2,85	0,001
	SY Siempre	7,74	1,73	

La variable ingesta de sal yodada al menos un año antes del embarazo frente a la ingesta de SY reciente, no se asoció significativamente con ninguno de los resultados del test psicométrico, ni ha modificado la asociación entre estos y el grupo de tratamiento.

5.12.- Medida del desarrollo intelectual en los hijos/as.

5.12.1.- Medidas del desarrollo intelectual en la totalidad de los niños:

Tras el nacimiento a 111 niños de los 131 estudiados se les realizó el test de BSID-II. La edad media a la que se les hizo fue de $12,8 \pm 4,8$ meses.

La edad del niño en el momento de realización del test psicométrico se correlacionó significativamente con la MDS (Escala de Desarrollo Mental) ($p < 0,05$), y con la PDS (Escala de Desarrollo Psicomotor) ($p < 0,05$). Sin embargo, no hubo correlación entre la edad del RN con el IDM (Índice de Desarrollo Mental) ($p = 0,10$), IDP (Índice de Desarrollo Psicomotor) ($p = 0,80$), o IDT (Índice de Desarrollo Total) ($p = 0,42$), indicando que los índices de desarrollo (MDI, IDP e IDT) eran independientes de la edad de realización.

5.12.2.- Medidas del desarrollo intelectual en función de los grupos de tratamiento:

En la siguiente tabla aparecen representadas las puntuaciones medias ($\pm DS$) de los IDM, IDP junto con el IDT en función de la dosis administrada de IK (Tabla 5.16).

Tabla 5.16.- Resultados de las puntuaciones del Test de Bayley en niños acorde con el grupo de tratamiento

Test de Bayley	Suplementación	N	Media \pm DT	p
Índice de Desarrollo Mental	Sal Yodada	25	105,60 \pm 10,63	0,339
	200 mcg	47	101,36 \pm 14,05	
	300 mcg	30	104,47 \pm 11,79	
	Total	102	103,31 \pm 12,66	
Índice de Desarrollo Psicomotor	Sal Yodada	25	100,92 \pm 11,54	0,039
	200 mcg	47	94,23 \pm 13,69	
	300 mcg	30	98,50 \pm 16,43	
	Total	102	97,13 \pm 14,23	
Índice de Desarrollo Total	Sal Yodada	25	206,92 \pm 18,27	0,046
	200 mcg	47	195,51 \pm 25,30	
	300 mcg	30	203,30 \pm 25,17	

	Total	102	200,60±24,02	
Escala de Desarrollo Mental	Sal Yodada	25	111,6±19,50	<0,01
	200 mcg	47	98,2±19,80	
	300 mcg	30	116,2±23,22	
	Total	102	108,6±20,81	
Escala de Desarrollo Psicomotor	Sal Yodada	25	48,4±8,74	0,0001
	200 mcg	47	42,0±9,65	
	300 mcg	30	48,8±6,78	
	Total	102	46,4±8,17	

Cuando se analiza cada índice de desarrollo mental, psicomotora y total en función de la dosis administrada de yodo mediante un análisis bivariante, obtuvimos diferencias significativas en la MDS ($p=0,001$) y la PDS ($p=0,0001$), pero no en el IDM, IDP e IDT. Después de ajustar en un modelo de ANOVA por la edad gestacional de la madre y por la edad del niño en el momento del estudio psicométrico, ninguno de los test (MDS, PDS, MDI, PDI e IDT) fue distinto en función del grupo de tratamiento ($p>0,05$ en todos los casos) (Tabla 5.16).

5.12.3.- Medidas de desarrollo intelectual en relación con la función tiroidea materna y del recién nacido:

Cuando analizamos las variables relacionadas con el recién nacido y el Test de Bayley mediante Correlación de Pearson obtuvimos (Tabla 5.17) que:

- El IDM se correlacionaba ($p=0,004$) con la TSH materna del primer trimestre de embarazo.
- El IDP se correlacionaba de forma inversa ($p=0,016$) con la TSH del recién nacido.
- El IDT se correlacionaba de forma positiva ($p=0,028$) con el peso del recién nacido.
- El IDP y el IDT tenían una correlación débil aunque significativa ($p=0,046$) con la puntuación de Apgar en el recién nacido.

Tabla 5.17.- Correlación entre Índice de desarrollo psicomotor, Índice de desarrollo mental, Índice de desarrollo total y las diferentes variables (TSH 1º Trimestre, TSH del recién nacido, Peso del recién nacido, Test de Apgar)

Coeficiente de correlación de Pearson		Índice de desarrollo mental	Índice de desarrollo psicomotor	Índice de desarrollo total
TSH 1º Tr (µUI/ml)	Correlación de Pearson	0,281**	0,031	0,172
	p	0,004	0,757	0,079
	N	105	105	105
TSH recién nacido (µUI/ml)	Correlación de Pearson	-0,081	-0,287*	-0,209
	p	0,504	0,016	0,083
	N	70	70	70
Peso RN (g)	Correlación de Pearson	0,166	0,167	0,214*
	p	0,088	0,087	0,028
	N	106	106	106
Apgar (puntos)	Correlación de Pearson	0,135	0,197*	0,234*
	p	0,174	0,046	0,017
	N	103	103	103
** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).				
* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).				

Cuando correlacionamos las yodurias de las gestantes sin diferenciar grupo de estudio de cada trimestre de embarazo con el IDM, IDP e IDT no encontramos significación estadística en ninguna de las variables (Tabla 5.18).

Tabla 5.18.- Correlación entre yodurias de cada trimestre de gestación e Índice de Desarrollo Mental, Índice de Desarrollo Psicomotor e Índice de Desarrollo Total

Coefficiente de correlación de Pearson		Índice de desarrollo mental	Índice de desarrollo psicomotor	Índice de desarrollo total
Yoduria 1º Tr (µg/l)	Correlación de Pearson	-0,002	0,07	0,06
	P	0,98	0,45	0,56
	N	93	93	93
Yoduria 2º Tr (µg/l)	Correlación de Pearson	0,10	0,11	0,21
	p	0,33	0,29	0,05
	N	84	84	84
Yoduria 3º Tr (µg/l)	Correlación de Pearson	-0,03	-0,02	-0,02
	p	0,72	0,83	0,82
	N	86	86	86

5.13.- PUBLICACIONES



ORIGINAL

Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén

Piedad Santiago^{a,*}, María Berrio^a, Pablo Olmedo^b, Inés Velasco^c, Baltasar Sánchez^a, Eduardo García^d, Julia Martínez^a y Federico Sorriquer^d

^a UGC de Endocrinología, UGC de Análisis Clínicos y Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Distrito Sanitario de Jaén, Jaén, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Riotinto, Huelva, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Málaga, Málaga, España

Recibido el 17 de octubre de 2010; aceptado el 9 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Hormonas tiroideas;
Embarazo;
Rangos de normalidad;
Ingesta de yodo

Resumen

Objetivo: Valorar la función tiroidea en los tres trimestres de gestación en mujeres sanas suplementadas con yodo y definir los límites de referencia de la normalidad de esta población.

Diseño: Estudio descriptivo sobre la mujer gestante para definir los límites de normalidad de hormonas tiroideas en esta población.

Emplazamiento: Jaén y Osuna.

Población: Gestantes sanas.

Métodos: Determinación de hormonas tiroideas en los tres trimestres de gestación en mujeres sanas suplementadas con yodo.

Resultados: Cuatrocientas veintinueve gestantes fueron suplementadas con yodo para mantener nivel de yoduria en los límites de normalidad. Las concentraciones de T4-l estuvieron entre 0,60 y 1,06 para el primer trimestre, entre 0,43 y 0,85 ng/dl en el segundo trimestre y entre 0,40 y 0,82 ng/dl en el tercer trimestre. Para la TSH los valores de referencia son: 0,23 y 4,18 μ UI/ml en el primer trimestre, 1,78 y 3,89 μ UI/ml en el segundo trimestre y 2,01 y 4,30 μ UI/ml en el tercer trimestre. Para T3-l los límites en el primer trimestre es de 2,33 a 3,84 pg/ml, entre 2,04 y 3,51 pg/ml en el segundo trimestre y entre 1,99 y 3,46 pg/ml en el tercer trimestre.

Conclusión: Los límites de referencia para nuestra población teniendo en cuenta los percentiles 3 y 97 están muy por debajo del recomendado por nuestro laboratorio de referencia, lo que obliga a redefinir estas concentraciones para evitar diagnosticar de forma incorrecta de hipotiroxinemia a la mujer gestante sana.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiago11@ono.com, piedad.santiago.sspa@juntadeandalucia.es (P. Santiago).

KEYWORDS

Thyroid hormones;
Pregnancy;
Normal ranges;
Intake of iodine

Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaén (Spain)

Abstract

Objective: To evaluate thyroid function in the three trimesters of pregnancy in healthy women taking iodine and to define the reference ranges of normality in this population.

Design: Descriptive study of pregnant women to define the ranges of normality of thyroid hormones in this population.

Setting: Jaén and Osuna (Spain).

Population: Healthy pregnant women.

Methods: Thyroid hormone determination in the three trimesters of pregnancy in healthy women taking iodine supplements.

Results: A total of 429 pregnant women taking iodine supplements to maintain urinary iodine levels within the normal range were included. T4-l levels were between 0.60 and 1.06 in the first trimester, between 0.43 and 0.85 ng/dl in the second and between 0.40 and 0.82 ng/dl in the third. Thyroid stimulating hormone (TSH) reference values were between 0.23 and 4.18 μ UI/ml in the first trimester, 1.78 and 3.89 μ UI/ml in the second and 2.01 and 4.30 μ UI/ml in the third. T3-l values were between 2.33 and 3.84 pg/ml in the first trimester, between 2.04 and 3.51 pg/ml in the second and between 1.99 and 3.46 pg/ml in the third.

Conclusion: Bearing the 3rd and 97th percentiles in mind, the reference ranges in our population were far below those recommended by our reference laboratory. In view of these results, these values should be redefined to avoid incorrect diagnoses of hyperthyroxinemia in healthy pregnant women.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Durante la gestación es imprescindible que haya unas concentraciones suficientes de hormonas tiroideas para asegurar el adecuado desarrollo neurointelectual y motor en los hijos¹⁻³; estudios recientes han demostrado que la suplementación yódica puede mejorar aspectos del desarrollo neurointelectual de la descendencia^{4,5}. En la literatura se recoge que la yododeficiencia puede ser causa de hipotiroxemia durante el embarazo y que esta va ligada a menor puntuación en las escalas de maduración neurointelectual^{6,7}.

Actualmente, España mantiene un nivel de yodación en gestantes muy variable dependiendo de la Comunidad Autónoma, región o comarca estudiada. En Jaén, la mediana de yoduria en mujeres embarazadas es de 108 μ g/dl, por lo que no alcanza los mínimos recomendados por la OMS⁸.

Los valores de referencia de hormonas tiroideas de la población general no son superponibles a los de la población gestante, ya que durante el primer trimestre de embarazo suceden una serie de cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas, proteínas transportadoras, tiroglobulina y β HCG en respuesta a la elevación de estrógenos, que determinan resultados de laboratorio diferentes a los de las mujeres no gestantes. En la práctica clínica esto puede inducir a una interpretación errónea de los resultados^{9,10}.

Asimismo, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos se relaciona con concentraciones de TSH más elevadas y de T4-l más bajas¹¹. En zonas donde la nutrición yódica es suficiente, estos cambios ocurren de manera fisiológica, sin que se modifiquen los niveles de tiroglobulina ni el volumen tiroideo. Cuando la nutrición yódica es insuficiente, las concentraciones de hormonas tiroideas pueden ser menores⁶. Aún no existe consenso sobre cuáles son los

límites aceptables de TSH en la gestación, pues si bien se acepta que en la población general los valores de TSH sean menores de 5 μ UI/l, en gestantes se han propuesto límites más bajos, considerando normales las concentraciones menores de 2,5 μ UI/ml en el primer trimestre y menores de 3 μ UI/ml en el segundo y tercer trimestre¹². No obstante, hay datos actuales que hacen cuestionar estas concentraciones, pues incluso se debería ser más estricto a la hora de establecer límites ya que se ha relacionado unos niveles más bajos de TSH con menor incidencia de aborto o parto pretérmino¹³.

Por otro lado, la patología tiroidea es frecuente en mujeres embarazadas. Entre un 0,2 y 1% de las gestantes sufre hipertiroidismo, siendo la causa más frecuente la enfermedad de Graves-Basedow; entre 0,2 y 0,5% sufren hipotiroidismo primario y un 2,5% hipotiroidismo subclínico, porcentaje que se incrementa tras el parto¹⁴. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria también es frecuente en gestantes con una prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos del 9% y del 4%⁹; este porcentaje es aún mayor en gestantes que tienen otras enfermedades de origen autoinmunitario tales como la diabetes mellitus tipo 1 o la artritis reumatoide.

Por todo ello es conveniente definir cuáles son los valores poblacionales en mujeres embarazadas en cada trimestre, e incluso, semana de gestación y para cada laboratorio y área de procedencia a fin de diagnosticar enfermedades clínicas o subclínicas y poder valorar la necesidad de tratamiento bien sustitutivo, bien antitiroideo¹⁴.

El objetivo de este trabajo es estimar los valores poblacionales, en los tres trimestres de gestación, de hormonas tiroideas en una población de mujeres gestantes sanas que habitan en una población catalogada como yododeficiente.

Material y métodos

Material

Se estudiaron mujeres sanas procedentes de los centros de salud de Atención Primaria que acuden al programa de «embarazo, parto y puerperio» de la capital jiennense y al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Osuna.

Todas las mujeres son reclutadas antes de la semana 10 de gestación por la matrona del Centro de Salud y remitidas para su seguimiento a la consulta de Endocrinología del CH de Jaén o a la consulta de Ginecología del hospital de Osuna. Las gestantes no tomaron suplementos yodados hasta después de hacer las primeras determinaciones analíticas antes de la semana 10 de gestación. Una vez realizada la primera determinación recibieron una dosis de yodo que permitió mantener la yoduria por encima de 100 µg/l a partir del primer trimestre del embarazo.

A todas las gestantes se les informó del objetivo del estudio y firmaron un consentimiento informado normalizado para participar en el mismo. El estudio ha obtenido la autorización del Comité Ético de la Comisión de Investigación del CH de Jaén.

VARIABLES

En todas las mujeres se ha medido hormonas tiroideas: TSH, T4-l, T3-l y tiroglobulina; βHCG y yoduria, en primer trimestre (antes de la semana 10 de gestación), en el segundo trimestre (entre 24 y 26 semana de gestación) y en el tercer trimestre (a la 36 semana de gestación).

Métodos de laboratorio

Las hormonas tiroideas y la tiroglobulina se han determinado por un inmunoensayo quimioluminiscente con partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de las concentraciones de TSH, T4-l, T3-l y tiroglobulina en suero o plasma humano¹⁵.

- TSH (intervalo entre 0,26-5,6 µUI/ml).
- T4 libre. Límites de normalidad para primer trimestre: 0,73-1,13 ng/dl, segundo trimestre: 0,54-1,09 ng/dl, tercer trimestre: 0,56-1,09 ng/dl.
- T3- libre. Límites: 1,80-4,6 pg/ml.
- Tiroglobulina. Límites entre 0-43 ng/ml.
- TPO (anticuerpos antiperoxidasa) (enzimoinmunoensayo). Límites entre 0-65 UI/ml. Se consideró positividad cuando los valores están por encima de 65 UI/ml.
- TSI (*Enzymoimmunoassay for the quantitative determination of autoantibodies against TSH receptor in human serum. Using human monoclonal thyroid stimulating antibody thirth generation*). Se hace en la plataforma DYN-EX de la casa comercial Palex. Se consideran que son positivos si son superiores a 2 UI/ml.
- Yoduria: muestra de orina de 24 horas. Método de Benotti y Benotti¹⁶.

Análisis estadístico

Los datos de las variables fueron recogidas en un soporte informático validado que permite realizar estudios estadísticos. Para evitar sesgos en las determinaciones analíticas hemos eliminado del estudio estadístico y del análisis de los resultados a aquellas mujeres que tenían anticuerpos antitiroideos positivos y concentraciones de TSH mayores de 5 µUI/ml. Los resultados descriptivos se hicieron para cada variable de forma individual y para cada trimestre, siendo representados estos valores en media, mediana y desviación estándar así como en percentiles del 3 al 97. Para todas las variables continuas se ha realizado un ajuste a la normalidad de la distribución mediante el test de Shapiro. El contraste de hipótesis entre dos muestras se hizo mediante el test de la «t» de Student o el test de Wilcoxon o Mann-Wittney, teniendo en cuenta la posible dependencia entre variables (por ejemplo, a lo largo de los tres trimestres del embarazo) y para variables de clasificación de más de dos niveles con los test ANOVA y Kruskal-Wallis, según al ajuste a la normalidad de la distribución. La dependencia entre variables se valoró mediante los coeficientes de correlación (r de Pearson o R de Sperman, según el ajuste a la normalidad). Para determinar la tendencia de los resultados analíticos durante el embarazo se utilizan modelos de regresión lineal que permiten determinar los efectos de los diferentes trimestres en el nivel de hormona. En todos los casos la decisión estadística se hará para un nivel de rechazo de H_0 de $\alpha = 0,05$, para dos colas.

Resultados

En total se han incluido en el estudio 429 mujeres con una media de edad de 30,9 años (18 a 41 años). Con relación a la valoración de la autoinmunidad, de las 305 mujeres analizadas en primer trimestre ha habido 19 (6%) con TPO positivos; en segundo trimestre de las 239 mujeres analizadas, 18 (7%) tienen TPO positivos; y en tercer trimestre de las 171 mujeres analizadas 7 (4%) tienen TPO (+). Con respecto a TSI, 7 mujeres (3%) en primer trimestre tienen estos anticuerpos positivos, 11 en segundo trimestre (5%) y 7 en tercer trimestre (4%). Datos recogidos en la tabla 1.

Las concentraciones de T4-l sufren un descenso significativo a lo largo de la gestación con valores medios de 0,8 ng/dl, 0,61 ng/dl y 0,59 ng/dl en primer, segundo y tercer trimestre ($p < 0,001$). Los valores de la media, mediana y percentiles de la TSH, T4-l, T3-l y tiroglobulina se recogen en la tabla 2.

En 106 mujeres (30%) las concentraciones de T4-l en primer trimestre están por debajo del límite inferior del límite de referencia de nuestro laboratorio (0,73 ng/dl); un 22% de las mismas tiene la T4-l en segundo trimestre por debajo del límite inferior del límite de normalidad de nuestro laboratorio (0,54 ng/dl) y en tercer trimestre el 37% tienen concentraciones de T4-l menor o igual a 0,57 ng/dl que es límite inferior de la normalidad de nuestro laboratorio.

Se produce un incremento progresivo de las concentraciones de TSH a lo largo de la gestación con medias de 1,67 µg/dl, 1,86 µg/dl y 2,13 µg/dl en primer, segundo y tercer trimestre respectivamente ($p < 0,005$) (fig. 1).

	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre
TPO positivos	Analizadas: 305 n= 19 (6%)	Analizadas: 239 n= 18 (7%)	Analizadas: 171 n= 7 (4%)
TSI positivos	n= 7 (3%)	n= 11; 5%	n= 7; (4%)

TPO: anticuerpos antiperoxidasas; TSI: anticuerpos contra el receptor de la TSH.

	Trimestre	Media	Mediana	P3	P50	P97
TSH μ UI/ml	Primero ^a	1,67	1,52	0,23	1,5	4,18
	Segundo ^b	1,86	1,78	0,36	1,78	3,89
	Tercero ^c	2,13	2,01	0,30	2,01	4,30
T4-libre ng/dl	Primero	0,80	0,80	0,60	0,80	1,06
	Segundo	0,61	0,60	0,43	0,60	0,85
	Tercero	0,59	0,57	0,40	0,57	0,82
T3-libre pg/ml	primero	3,07	3,04	2,33	3,03	3,84
	Segundo	2,71	2,68	2,04	2,68	3,51
	Tercer	2,79	2,62	1,99	2,62	3,46
Tiroglobulina ng/dl	Primero	17,20	11,60	1,176	11,6	61,50
	Segundo	13,63	10,82	1,92	10,81	37,98
	Tercero	17,45	10,85	1,69	10,85	59,87
Yoduria μ g/l	Primero	129,06	109,87			
	Segundo	202,31	179,53			
	Tercero	195,64	181,78			

^a Primer trimestre: entre la séptima y décima semana de gestación.
^b Segundo trimestre: semanas 24 a 28 de gestación.
^c Tercer trimestre: semana 36 a 38.

Paralelamente, las concentraciones de T4-l fueron disminuyendo a lo largo de la gestación con medias de 0,80 ng/dl, 0,61 ng/dl y 0,59 ng/dl, respectivamente ($p < 0,005$) (fig. 2).

Existe correlación entre las concentraciones de TSH y de β HCG en el primer trimestre ($p < 0,001$); en el segundo y tercer trimestre se observa un incremento progresivo de las concentraciones de TSH paralelamente a un descenso de las concentraciones de β HCG (tabla 2 y fig. 3).

Con relación a la T3-l, esta sufre un descenso en sus concentraciones a lo largo de la gestación, siendo este descenso estadísticamente significativo entre el primer trimestre con respecto al segundo y tercer trimestres con concentraciones medias de 3,07 pg/ml, 2,71 pg/ml y 0,79 pg/ml en primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente.

La mediana de yoduria es de 108,34 μ g/l y la media de 128,57 μ g/l. En nuestro estudio hay un 45,5% de

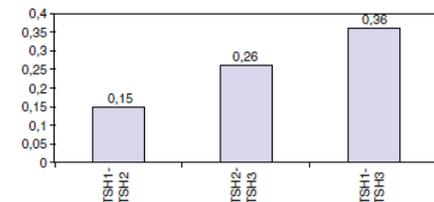


Figura 1 Porcentaje de incremento de TSH a lo largo de la gestación.

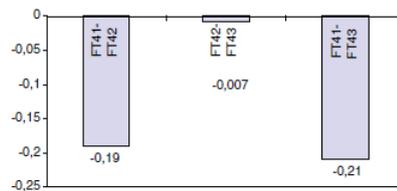


Figura 2 Porcentaje de descenso de T4-libre en los tres trimestres de gestación. $p < 0,005$.

gestantes con yoduria inferior a 100 μ UI/ml y un 14% con yoduria inferior a 50 μ UI/ml. Las concentraciones de yoduria se incrementaron a lo largo del segundo trimestre con respecto al primero en todas las gestantes pero descendieron en el tercer trimestre (tabla 2). No encontramos diferencias significativas en los valores de hormonas tiroideas en relación con las concentraciones de yoduria ni antes de iniciar la suplementación yódica, es decir, en la primera determinación, ni a lo largo del embarazo.

Discusión

El debate establecido sobre cuándo iniciar el tratamiento de un posible hipotiroidismo durante la gestación nos obliga a replantearnos seriamente cuándo hacer este diagnóstico y qué criterios seguir para iniciar el tratamiento¹⁷. Por lo tanto, esta investigación se hace necesaria cuando

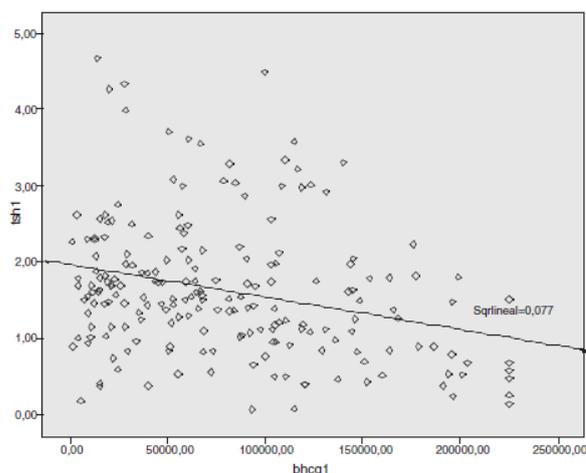


Figura 3 Correlación entre TSH y βHCG en primer trimestre ($p < 0,001$).

conocemos, además, que en nuestro país hay zonas claramente yododeficientes. Por otro lado, el hecho de que no exista uniformidad en los métodos analíticos utilizados en los diferentes laboratorios de referencia, incluso, la utilización de unidades de medida diferentes obligan a un ejercicio de autoevaluación, digamos local, para poder armar al médico en la práctica habitual de un derecho a intervenir si se diera el caso de necesidad al detectar una hipotiroxinemia en la gestante evaluada.

El presente estudio pretende definir los límites de normalidad de las hormonas tiroideas en mujeres gestantes sanas de una población yododeficiente para un método analítico determinado y para un hospital de referencia concreto sabiendo de antemano que las hormonas tiroideas se comportan con gran variabilidad según el trimestre de gestación analizado^{18,19}.

En nuestro estudio contamos con una ventaja importante: la homogeneidad de la muestra en cuanto a raza, ya que en algunos estudios se ha encontrado variabilidad en los valores hormonales según la misma^{20,21}; todas nuestras gestantes son de raza blanca; y por otro lado, casi todas tienen un nivel cultural similar. El consumo de sal yodada apenas alcanza el 30% en el total de las mujeres encuestadas. Por otro lado, también se puede ver afectado por el consumo de complejos multivitamínicos que contienen yodo²², pero todas nuestras gestantes estuvieron sometidas a suplementación yódica.

La fiabilidad de los datos analíticos obtenidos está garantizada porque los controles de calidad de las determinaciones se realizan de forma periódica en nuestro laboratorio de referencia.

Como primer dato significativo, las embarazadas de nuestra área presentan antes de la décima semana de gestación unas concentraciones de T4-l muy bajas, cuya media coincide con el límite inferior de la normalidad del laboratorio de referencia. Este hecho implica que la mitad de las gestantes estudiadas presentan una hipotiroxinemia en el

primer trimestre, y que existe un compromiso potencial en el desarrollo cerebral en una etapa crucial para el embrión.

Por otro lado, las concentraciones de T4-l disminuyen progresivamente a medida que avanza la gestación, pero persisten las concentraciones medias de T4-l en el límite inferior para la normalidad de nuestro laboratorio de referencia; esto difiere de otros estudios realizados recientemente en nuestro país en gestantes con el mismo perfil clínico que las de nuestro estudio y cuyos resultados en primer trimestre de gestación concuerdan con sus valores de referencia²³. Nos cuestionamos si los valores de T4-l obtenidos para nuestra muestra obedecen a que nuestra población presenta una mediana de yoduria muy por debajo de las recomendaciones de la OMS⁸ tal como se concluye en un estudio previo realizado en Andalucía²⁴; sin embargo, en el análisis estadístico de los datos no se han encontrado diferencias significativas en las concentraciones de T4-l según la yoduria de las gestantes analizadas.

Los valores de TSH presentan un descenso significativo durante el primer trimestre concordante con una elevación en las concentraciones de βHCG, y observando, cómo sufren un incremento progresivo coincidiendo con el descenso de las concentraciones de T4-l en el segundo y tercer trimestre.

Por todo ello, la fisiología tiroidea en nuestras gestantes tiene un comportamiento acorde al ya descrito en estudios publicados anteriormente^{9,10}.

A diferencia de otros estudios, solo hemos encontrado una prevalencia de TPO positivos en el 5,4% de nuestras gestantes.

Puesto que del análisis estadístico hemos excluido aquellos casos que presentaban anticuerpos anti-TPO positivos, hemos de pensar que no hay motivo para que el tiroide de nuestras gestantes se vea comprometido en su funcionamiento y que, por tanto, todo el tejido tiroideo de las mujeres sometidas al análisis estadístico funciona de forma adecuada. Así mismo, los valores de TSH son

discretamente superiores en las gestantes con TPO positivos y esto concuerda con los hallazgos de otros autores, por ejemplo de Pearce et al¹¹.

Conclusión

Podemos concluir que los límites de referencia para mujeres embarazadas de nuestra comarca teniendo en cuenta que los percentiles 3 y 97 se sitúan por debajo de los facilitados por el laboratorio de referencia siendo para T4-l entre 0,60 y 1,06 para primer trimestre, entre 0,43 y 0,85 ng/dl en segundo trimestre y entre 0,40 y 0,82 ng/dl en tercer trimestre. Para la TSH los valores de referencia son: 0,23 y 4,18 μ UI/ml en primer trimestre, 1,78 y 3,89 μ UI/ml en segundo trimestre y 2,01 y 4,30 μ UI/ml en tercer trimestre. Para T3-l los límites en primer trimestre es de 2,33 a 3,84 pg/ml, entre 2,04 y 3,51 pg/ml en segundo trimestre y entre 1,99 y 3,46 pg/ml en tercer trimestre.

Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de mantener e insistir en la recomendación de promover el consumo de sal yodada a toda la población y asegurar la suplementación con yodo durante la gestación.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una beca/ayuda de la Consejería de salud de la Junta de Andalucía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med.* 1996;334:821-7.
- Santiago P, Torres R, Muela JA, Rojo G, García E, Garriga MJ, et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3851-7.
- Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111:1073-82.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;18:225-48.
- Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García E, Sánchez B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3234-41.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid.* 2009;19:511-9.
- Enrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4227-34.
- WHO, UNICEF, ICCIIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007. p. 10-1.
- Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy. *Thyroid.* 1999;9:631-5.
- Haddow J, McClain M, L Lambert-Messerlian G, Palomaki G, Canick JA, Cleary-Goldman J, et al. Variability in thyroid stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3341-7.
- Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract.* 2008;14:33-9.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E44-8.
- Galofré JC, Corrales JJ, Pérez B, Cantón A, Alonso N, Pérez A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:85-91.
- BECKMAN ACCESS. Immuno Assay System. HYPERsensitive hTSH.
- Benotti J, Benotti N. Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem.* 1963;9:408-16.
- Gharib H, Tuttle RM, Baskin J, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Consensus Statement: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Thyroid Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:581-5.
- Debiève F, Dulière S, Bernard P, Hubinont C, De Nayer P, Daumerie C. To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:178-82.
- Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry AA, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG.* 2008;115:602-6.
- Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology.* 2010;21:62-9.
- La'ulu SL, Roberts WL. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clin Chem.* 2007;53:1658-64.
- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *N Engl J Med.* 2009;26:939-40.
- Maldonado A, Guerrero E, Rodríguez MA, Andrés JM, Frontela C, Moreira M, et al. Yododeficiencia en mujeres gestantes del Área Sanitaria de Palencia (España). *Endocrinol Nutr.* 2009;56:452-7.
- Dominguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc).* 2004;122:449-53.



Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy

Piedad Santiago¹, Inés Velasco², Jose Antonio Muela³, Baltasar Sánchez⁴, Julia Martínez⁵,
Alvaro Rodríguez³, María Berrio¹, Carolina Gutierrez-Repiso⁶, Mónica Carreira⁷, Alberto Moreno¹,
Eduardo García-Fuentes^{6,8,9*} and Federico Soriguer^{6,8,9,10}

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain

²Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Riotinto, Huelva, Spain

³Departamento de Psicología, Universidad de Jaén, Jaén, Spain

⁴Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain

⁵Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, Spain

⁶Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain

⁷Facultad de Psicología, Universidad de Málaga, Málaga, Spain

⁸Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Plaza del Hospital Civil s/n, 29009 Málaga, Spain

⁹CIBEROBN, Málaga, Spain

¹⁰CIBERDEM, Málaga, Spain

(Submitted 9 August 2012 – Final revision received 4 December 2012 – Accepted 8 December 2012)

Abstract

The benefits of iodine supplements during pregnancy remain controversial in areas with a mild-to-moderate iodine deficiency. The aim of the present study was to determine the effect of improving iodine intakes, with iodised salt (IS) or iodine supplements, in pregnant Spanish women. A total of 131 pregnant women in their first trimester were randomly assigned to three groups: (1) IS in cooking and at the table, (2) 200 µg potassium iodide (KI)/d or (3) 300 µg KI/d. No differences were found in thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) or thyroid volume (TV) between the three groups. Regardless of the group in which women were included, those who had been taking IS for at least 1 year before becoming pregnant had a significantly lower TV in the third trimester ($P=0.01$) and a significantly higher urinary iodine in the first (173.7 (SD 81.8) v. 113.8 (SD 79.6) µg/l, $P=0.001$) and third trimesters (206.3 (SD 91.2) v. 160.4 (SD 87.7) µg/l, $P=0.05$). Also, no differences were seen in TSH, FT4 or FT3. Children's neurological development was not significantly associated with the consumption of IS for at least 1 year before becoming pregnant and no differences were found according to the treatment group. In conclusion, in pregnant women with insufficient iodine intake, the intake of IS before becoming pregnant was associated with a better maternal thyroid function. The form of iodide intake was not associated with maternal thyroid function or children's neurological development.

Key words: Iodine; Pregnancy; Thyroid function; Neuropsychomotor development

The relationship between nutritional iodine deficiency during pregnancy and the neurocognitive development of children has been determined in areas of severe iodine deficiency⁽¹⁾, and even in areas that experience just a moderate dietary iodine deficiency⁽²⁾. An adequate level of maternal thyroid hormones is required during pregnancy to ensure transfer to the fetus of these hormones, which are vital for the optimal neuromotor development of the offspring⁽³⁾.

Studies on the effect of isolated hypothyroxinaemia on the neurocognitive development of children have produced discordant results. While some studies have shown that maternal hypothyroxinaemia can result in delayed mental development in children⁽⁴⁾, other studies have found that isolated hypothyroxinaemia during the second trimester is not associated with significantly lower Bayley Scale Infant Development (BSID)-III scores at the age of 2 years,

Abbreviations: BSID, Bayley Scale Infant Development; FT3, free triiodothyronine; FT4, free thyroxine; IS, iodised salt; MDI, Mental Development Index; MDS, Mental Development Scale; PDI, Psychomotor Development Index; PDS, Psychomotor Development Scale; TDI, Total Development Index; TSH, thyroid-stimulating hormone; TV, thyroid volume.

* **Corresponding author:** E. G. Fuentes, fax +34 95228670, email edugf1@gmail.com

when compared with the scores for offspring of matched euthyroxinaemic women⁽⁵⁾.

Recent years have seen a certain international agreement on the systematic recommendation for iodised salt (IS) as a means to iodisation at the population level. In particularly vulnerable groups, such as pregnant women, the use of pharmacological iodine supplements has been recommended in areas that, historically, had experienced a nutritional iodine deficiency and where IS is consumed in fewer than 90% of homes⁽⁶⁾. Many reasons have been given for these recommendations, basically because, on the one hand, it is not easy to identify the individual risk for iodine deficiency and, on the other hand, the recommended iodine doses in prevention programmes are significantly lower than the potentially harmful doses⁽⁷⁾. Recently, a median urinary iodine concentration <150 µg/l has been proposed to classify pregnant women with insufficient iodine intake^(8,9).

Despite these recommendations, the benefits of iodine supplements during pregnancy remain controversial. Rebagliato *et al.*⁽¹⁰⁾ showed that iodine supplement intake in the first half of pregnancy may lead to maternal thyroid dysfunction in iodine-sufficient or mildly iodine-deficient populations. Controlled trials of iodine supplementation in mildly iodine-deficient pregnant women suggest beneficial effects on maternal and newborn serum thyroglobulin and thyroid volume (TV), but no effects on maternal and newborn total or free thyroid hormone concentrations⁽⁸⁾. There are no long-term data on the effect of iodine supplementation on birth outcomes or infant development⁽⁸⁾. In a previous study, we have shown that children whose mothers with insufficient iodine intake receiving 300 µg iodine daily from the first trimester had a more favourable psychomotor evaluation than those whose mothers were not treated. Also, in this population with insufficient iodine intake, the prescription of iodine supplements, at least in the dose used, is able to reduce the usual decline in free thyroxine (FT4) during pregnancy⁽²⁾. Indeed, thyroid dysfunction during late gestation has been associated with excessive iodine intake in pregnant women⁽¹¹⁾. However, the benefit of iodine supplementation in severe iodine deficiency is well established^(8,12).

Therefore, the aim of the present study was to determine the effect of three different forms of iodine intake on maternal and neonatal thyroid function, the TV during pregnancy and the neuropsychomotor development of the children of these mothers in a population of pregnant women with insufficient iodine intake.

Materials and methods

Study subjects

The study comprised 131 women selected before week 10 of pregnancy from a healthy pregnancy programme at primary care centres in Jaen (Spain). None of the women had taken iodine supplements before the start of the present study. A sequence of random numbers was generated with appropriate software for this purpose. Pregnant women were assigned to one of the following three intervention groups after meeting

the inclusion criteria: (1) the IS group (*n* 38); (2) the group receiving supplementation with 200 µg iodide/d in the form of potassium iodide (KI) (*n* 55); (3) the group receiving supplementation with 300 µg KI/d (*n* 38). Women in the IS group received recommendations to replace common cooking and table salt with IS. This group took no pharmacological iodine supplements during pregnancy. In all the cases, supplementation was started before week 10 of gestation. Women in the 200 and 300 µg groups also received the recommendation to consume IS if they were not already doing so. Folic acid was prescribed at the same doses to all pregnant women (0.4 mg/d), regardless of KI, to prevent neural tube defects. Based on previous results from our group^(2,13), sample size was calculated from the urinary iodine, FT4, Psychomotor Development Index (PDI) and TV of the study population. For an $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.80$, the number of cases required to detect a difference in urinary iodine (15 µg/l) and FT4 (0.233 pmol/l) between the groups is ninety (*n* 30 per group). To detect a difference in PDI (8.0) between the groups, the number of cases required is seventy-eight (*n* 26 per group). To detect a difference in TV (2 cm³) between the groups, the number of cases required is sixty (*n* 20 per group). The total number of recruited cases was 168 women (*n* 56 per group). However, some women did not complete the study throughout pregnancy for different reasons. This group of pregnant women had at baseline a similar age, weight, urinary iodine, thyroid-stimulating hormone (TSH), FT4, free triiodothyronine (FT3), thyroglobulin and TV compared with pregnant women who completed the study (data not shown). The present study was approved by the Ethics and Research Committee of Jaen Hospital, and written informed consent was obtained from all participants. The study complies with the principles laid down in the Declaration of Helsinki.

All the women provided a blood sample to measure their thyroid function and a first morning urine sample for the measurement of urinary iodine. They also underwent a thyroid echogram to measure TV during the first trimester (before week 10 and before assignment to their group), as well as during the second trimester (24–28 weeks) and the third trimester (week 36). Of the 131 women, forty-four (IS group, *n* 13; 200 µg group, *n* 20; 300 µg group, *n* 11) provided a sample of breast milk during the first 48 h after delivery in order to measure iodine in the milk. In addition, seventy-nine underwent repeat laboratory tests between 3 and 6 months postpartum to study their thyroid function (IS group, *n* 25; 200 µg group, *n* 26; 300 µg group, *n* 28). Obstetric information was also gathered for all the women by a chart review, and the women were asked directly in primary care centres and by telephone about the type of salt they usually consumed. The compliance of IS intake or KI was also asked by telephone. Those women with anti-thyroid antibodies and TSH concentrations >5 µIU/ml (>5 mIU/l) were excluded from the study analysis.

Information collected about the newborns included anthropometric data and Apgar score, as recorded in the chart of the mother. Cord blood TSH was obtained from the congenital hypothyroidism screening programme. In addition, forty-one



children (IS group, n 11; 200 μg group, n 15; 300 μg group, n 15) underwent thyroid echography during the first week after birth. Finally, between the ages of 6 and 18 months, 102 children underwent psychometric assessment (IS group, n 25; 200 μg group, n 47; 300 μg group, n 30).

Laboratory procedures

Thyroid hormones and thyroglobulin were measured by a chemoluminescent immunoassay for the quantitative determination of the concentrations of TSH, FT4, FT3 and thyroglobulin in a Beckman Access[®] 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc.). Reference ranges (percentile 3–percentile 97) for TSH are as follows: first trimester, 0.23–4.18 $\mu\text{UI/ml}$; second trimester, 0.36–3.89 $\mu\text{UI/ml}$; third trimester, 2.01–4.30 $\mu\text{UI/ml}$ ⁽¹⁴⁾. Reference ranges for FT4 are as follows: first trimester, 6.0–10.6 ng/l; second trimester, 4.3–8.5 ng/l; third trimester, 4.0–8.2 ng/l⁽¹⁴⁾. Reference ranges for FT3 are as follows: first trimester, 2.33–3.84 pg/ml; second trimester, 2.04–3.51 pg/ml; third trimester, 1.99–3.46 pg/ml⁽¹⁴⁾. Reference ranges for thyroglobulin are as follows: first trimester, 1.18–61.51 ng/ml; second trimester, 1.92–37.98 ng/ml; third trimester, 1.69–59.87 ng/ml⁽¹⁴⁾. Antiperoxidase antibodies (thyroid peroxidase) were measured by a radioimmunoassay (Biocode S.A.). Iodine in maternal milk and first morning urine was measured by the method of Benotti & Benotti^(2,15,16). TV was measured by real-time ultrasound using a 7.4 MHz linear transducer⁽¹⁷⁾. TV was measured using the following calculation: TV (ml) = TV of the right lobe (ml) + TV of the left lobe (ml). The volume of each lobe was measured using the following calculation: lobe volume (ml) = long axis (cm) \times short axis (cm) \times thickness (cm) \times 0.479.

Evaluation of children's neurological development

Children were assessed at a single session in the presence of their mother or father, between the ages of 6 and 18 months. Psychological assessment was done by an independent investigator blind to the type of the study design. The assessment method comprised two procedures: (1) a structured interview with the mother or the father to collect socio-demographic data; (2) BSID-III⁽²⁾. The Bayley Scales are a method to measure the specific development of children aged 2–30 months; the method consists of three scales: Mental Development Scale (MDS); Psychomotor Development Scale (PDS); Behavioral Development Scale⁽²⁾. Children's scores on the test give direct scores. The scores on the MDS and the PDS enable direct comparison between the subjects, though they have the inconvenience of being affected by the age at the time of the assessment. Accordingly, these quantitative scales are transformed into indices: Mental Development Index (MDI) and PDI, respectively. The sum of these two indices is the Total Development Index (TDI). The resulting indices (MDI, PDI and TDI) are typical normalised scores (they indicate the number of standard deviations by which a score is above or below the mean of a normal distribution), and form what is called an interval scale. Measurements on this

scale reflect delay, precocity or similarity in relation to the functioning level of persons of the same chronological age.

Statistical analysis

Data are presented as means and standard deviations. Continuous variables were adjusted to the normality of distribution with the Shapiro test. Hypothesis contrast between two samples was done with Student's t test, Wilcoxon test or Mann–Whitney test. Classification variables of more than two levels were examined with ANOVA and Kruskal–Wallis tests, depending on the adjustment to the normality of distribution. The dependence between variables was evaluated with Pearson's or Spearman's correlation coefficients, depending on the adjustment to normality. An ANOVA for repeated measures was performed in those cases in which we analysed simultaneously three trimesters. In all cases, the level of rejection was $\alpha = 0.05$ for two tails. Statistical analysis was done with SPSS (version 11.5 for Windows; SPSS, Inc.).

Results

The variables related to the mother and the newborn for the three intervention groups are summarised in Table 1. The age and the number of weeks' gestation of the mothers did not differ depending on the group to which the mothers were assigned.

The mean urinary iodine level of all the women in the first trimester (before being assigned to their groups) was 131.4 (sd 81.9) $\mu\text{g/l}$ (median 109 $\mu\text{g/l}$); no significant differences were found between the groups (Table 1). Urinary iodine levels were significantly higher in the second and third trimesters of pregnancy, and in the group treated with 200 and 300 μg KI (Table 1). In an ANOVA model for repeated measures, urinary iodine was significantly different between the trimesters ($P=0.001$) and between the groups ($P=0.01$), without a significant trimester \times treatment group interaction ($P=0.15$).

TSH was slightly increased in the third trimester, without differences between the groups (Table 1). In an ANOVA model for repeated measures, TSH was almost significantly increased depending on the trimester ($P=0.06$), and without differences depending on the treatment group ($P=0.50$). Also, no significant trimester \times group interaction ($P=0.59$) was found. FT4 decreased significantly during pregnancy ($P<0.0001$), without differences depending on the treatment group ($P=0.16$) and with no significant trimester \times group interaction ($P=0.64$) (Table 1). FT3 decreased significantly during pregnancy ($P<0.0001$), without differences depending on the treatment group ($P=0.06$) and with no significant trimester \times group interaction ($P=0.94$) (Table 1). Thyroglobulin levels did not differ significantly depending on the treatment group ($P=0.013$) or the trimester ($P=0.21$) (Table 1).

During pregnancy, the increase in TSH ((third-trimester TSH – first-trimester TSH)/first-trimester TSH; $P=0.49$), the reduction in FT4 ((first-trimester FT4 – third-trimester FT4)/first-trimester FT4; $P=0.74$), and the reduction in FT3 ((first-trimester FT3 – third-trimester FT3)/first-trimester FT3; $P=0.55$) did not differ significantly between any of the three

Table 1. Maternal and infant study variables according to treatment group (Mean values and standard deviations)

	Iodised salt		200 µg KI		300 µg KI		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<i>n</i>	38		55		38		
Age of the mother (years)	31.0	5.7	31.3	4.4	30.3	4.4	0.854
Length of pregnancy (weeks)	39.28	1.21	39.07	1.85	38.89	2.61	0.587
Urinary iodine (µg/l)							
First trimester	145.1	89.7	116.5	71.4	136.9	82.5	0.001*
Second trimester	130.2	64.8	177.1	82.3	222.0	85.5	0.01†
Third trimester	144.2	85.4	166.1	74.6	212.4	114.6	0.15‡
TSH (µIU/ml)							
First trimester	1.61	1.01	1.76	1.29	1.75	0.91	0.06*
Second trimester	1.74	0.64	1.79	1.05	2.03	0.75	0.50†
Third trimester	2.09	0.82	2.11	1.30	2.51	1.07	0.59‡
FT4 (ng/l)							
First trimester	8.3	1.3	7.7	1.1	8.1	1.7	<0.0001*
Second trimester	6.4	1.0	5.9	0.9	6.2	0.9	0.16†
Third trimester	6.0	1.1	5.6	1.2	6.1	1.0	0.64‡
FT3 (pg/ml)							
First trimester	3.09	0.53	2.99	0.36	3.12	0.41	<0.0001*
Second trimester	2.67	0.37	2.62	0.32	2.83	0.33	0.06†
Third trimester	2.68	0.37	2.72	0.32	2.76	0.32	0.94‡
Thyroglobulin (ng/ml)							
First trimester	21.3	42.7	25.4	71.5	13.0	9.1	0.21*
Second trimester	22.7	39.2	21.6	62.2	8.4	6.2	0.13†
Third trimester	22.1	37.5	24.8	75.8	13.9	14.8	0.23‡
Thyroid volume (cm ³)							
First trimester	9.47	3.02	8.42	2.77	8.86	3.89	0.004*
Second trimester	8.94	2.64	9.70	3.18	8.02	3.09	0.72†
Third trimester	9.72	1.97	10.79	3.23	9.50	2.76	0.83‡
Newborn birth weight (kg)	3.36	0.42	3.17	0.51	3.16	0.79	0.648
Apgar test	8.71	0.95	8.64	0.85	8.63	0.91	0.468
Cord blood TSH (mIU/ml)	2.98	1.81	2.49	1.28	3.22	1.90	0.359
Newborn thyroid volume (cm ³)§	0.49	0.12	0.42	0.15	0.42	0.15	0.527
Iodine in breast milk (µg/l)	140.8	89.6	235.3	117.2	216.2	153.9	0.05
Postpartum TSH (µIU/ml)	1.44	0.83	1.59	0.73	1.76	0.70	0.215
Postpartum FT4 (ng/l)	7.6	1.7	7.6	1.4	7.4	1.6	0.845
Postpartum FT3 (pg/ml)	3.03	0.38	3.07	0.37	3.09	0.42	0.839
Postpartum thyroglobulin (ng/ml)	16.7	31.2	14.9	10.6	18.1	29.2	0.458

TSH, thyroid-stimulating hormone; FT4, free thyroxine; FT3, free triiodothyronine.

* Between trimester.

† Within group.

‡ Trimester × group interaction.

 § Only done in forty-one children (*n* 11/*n* 15/*n* 15 in each group).

 || Only done in forty-four children (*n* 13/*n* 20/*n* 11 in each group).

treatment groups (data not shown). In all the cases, the inclusion of urinary iodine levels in any of the three trimesters as a covariable in the different repeated-measures ANOVA models did not improve the explanation for the variance of the changes in TSH, FT4 and FT3 during pregnancy (data not shown).

The TV of the mothers increased slightly but significantly during pregnancy ($P=0.004$), independently of the treatment group ($P=0.72$), without a significant trimester × group interaction ($P=0.83$) (Table 1). TV in the third trimester correlated negatively with urinary iodine levels in the third trimester ($r = -0.28$, $P=0.05$, adjusted for FT4 and the KI dose; Fig. 1(a)), and with TSH in the third trimester ($r = -0.30$, $P=0.03$, adjusted for FT4 and the KI dose; Fig. 1(b)).

The TSH levels of the mothers in the puerperium correlated significantly with the TSH levels in the first ($r = 0.30$, $P=0.007$), second ($r = 0.44$, $P<0.001$) and third ($r = 0.45$, $P<0.0001$) trimesters.

Consumption of iodised salt before becoming pregnant

Almost one-third (31.9%) of the women had been taking IS for at least 1 year before becoming pregnant, and the others started taking it on entering the study. The assignment to the different groups of the women who had been taking IS for at least 1 year before becoming pregnant was 35.6, 19.6 and 40.7%, respectively. The difference was not significant ($\chi^2 = 4.32$, $P=0.12$).

The women who had been taking IS for at least 1 year had higher urinary iodine levels in the first trimester (173.7 (sd 81.8) *v.* 113.8 (sd 79.6) µg/l, $P=0.001$, adjusted for the variable treatment group). This difference remained in the third trimester (206.3 (sd 91.2) *v.* 160.4 (sd 87.7) µg/l, $P=0.03$, adjusted for the variable treatment group).

No differences were seen in TSH, FT4, FT3 or thyroglobulin throughout the three trimesters according to whether the

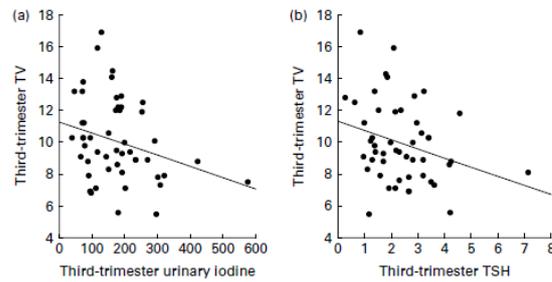


Fig. 1. Correlation between thyroid volume (TV) (cm^3) in the third trimester and (a) the third-trimester urinary iodine ($\mu\text{g/l}$) ($r = -0.28$, $P = 0.05$, adjusted for the potassium iodide (KI) dose and free thyroxine (FT4)) and (b) the third-trimester thyroid-stimulating hormone (TSH) ($\mu\text{IU/ml}$) ($r = -0.30$, $P = 0.03$, adjusted for the KI dose and FT4).

women had or had not consumed IS before becoming pregnant (data not shown).

TV in the third trimester was significantly lower in the women who had been taking IS before becoming pregnant ($P = 0.01$, adjusted for the variable treatment group; Fig. 2).

Infants

Table 1 shows that the weight and the TV of the infants, as well as the results of the Apgar test and cord blood TSH levels did not differ significantly according to treatment group. Iodine levels in breast milk were significantly higher in the mothers treated with KI ($P = 0.05$; Table 1), correlating significantly with urinary iodine levels in the third trimester ($r = 0.34$, $P = 0.04$). Cord blood TSH levels correlated significantly with urinary iodine levels in the third trimester ($r = 0.40$, $P < 0.0001$), adjusted for gestational age ($P = 0.53$), maternal TSH in the third trimester ($P = 0.90$) and treatment group ($P = 0.59$) (Fig. 3(a)). The TV of the infants correlated negatively and significantly with breast milk iodine concentration ($r = -0.43$, $P = 0.04$, adjusted for gestational age; Fig. 3(b)).

Psychometric study

A total of 111 infants underwent the BSID-III test at a mean age of 12.8 (sd 4.8) months, without significant differences between the groups. The age at which this psychometric test was performed correlated significantly with the MDS ($r = 0.93$, $P < 0.001$) and the PDS ($r = 0.90$, $P < 0.0001$), but not with the MDI ($r = 0.17$, $P = 0.10$), PDI ($r = -0.01$, $P = 0.80$) or TDI ($r = 0.07$, $P = 0.45$), indicating that the indices of development (MDI, PDI and TDI) are independent of the age at which the test is given.

A bivariate analysis showed that the MDS ($P = 0.001$) and the PDS ($P = 0.0001$), but not the MDI, PDI or TDI, differed significantly according to the treatment group. After adjusting the ANOVA model for gestational age at birth and for the age of the infant at the time the psychometric test was given (Table 2), no significant differences were found in the MDS,

PDS, MDI, PDI or TDI according to the treatment group ($P > 0.05$ in all cases).

The variable consumption of IS for at least 1 year before becoming pregnant was neither significantly associated with any of the psychometric test results (data not shown), nor modified the association between these results and the treatment group (data not shown).

Discussion

The results of the present study show that a slight rise in TV and a reduction in thyroid function (increased TSH and decreased FT3 and FT4) were produced during pregnancy in women with insufficient iodine intake (median urinary iodine $< 150 \mu\text{g/l}$)⁽⁹⁾. The physiological decrease in thyroid function following the first trimester in iodine-sufficient women was largely mediated by decreased TSH receptor

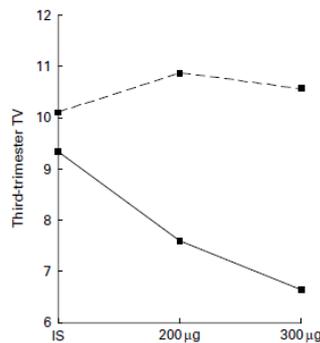


Fig. 2. Thyroid volume (TV) (cm^3) in the third trimester in the three groups of pregnant women (iodised salt (IS), 200 and 300 μg /potassium iodide/d) according to whether the women had been taking iodised salt before pregnancy for more than 1 year (—) or not (---) ($P = 0.01$, adjusted for the intervention group).

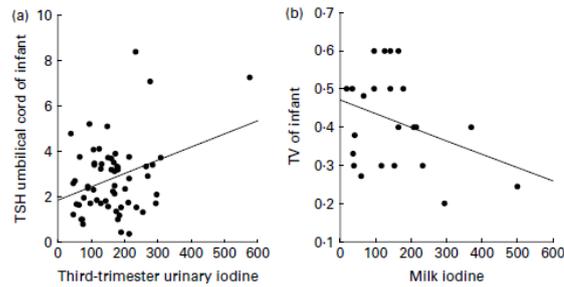


Fig. 3. (a) Correlation between cord blood thyroid-stimulating hormone (TSH) levels ($\mu\text{IU/ml}$) and urinary iodine in the third trimester ($\mu\text{g/l}$) ($r = 0.40$, $P < 0.0001$, adjusted for gestational age, third trimester TSH and treatment group). (b) Correlation between newborn thyroid volume (TV) (cm^3) and iodine concentration in breast milk ($\mu\text{g/l}$) ($r = 0.43$, $P = 0.04$, adjusted for gestational age).

stimulation as serum human chorionic gonadotropin levels fall. Correlation existed neither between the two changes, nor with iodine intake, though the changes in TV seem to depend on the time the mother has been exposed to iodine consumption. The results also show that the neurocognitive capacity of the study children was not significantly associated with the form of iodine administration, either as salt fortified with iodine or as KI supplements.

Pregnancy is a period of intense changes in thyroid function in order to face the increased need for thyroid hormones, both maternal and fetal. Nutritional deficiency of iodine during the first half of pregnancy is associated with possible damage in the brain development of the offspring⁽¹⁸⁾. Clinically, iodine deficiency in schoolchildren has been associated with a reduction in auditory threshold⁽¹⁹⁾ and lower scores on the psychomotor and mental development tests⁽²⁰⁾. Also, intellectual development of children at 25–30 months of age is associated with abnormalities of maternal thyroid at 16–20 weeks of gestation. Maternal subclinical hypothyroidism, hypothyroxinaemia or euthyroidism with elevated thyroid peroxidase antibody titres were all statistically significant predictors of lower motor and intellectual development at 25–30 months⁽²¹⁾. However, the iodine status of women in this study was not

measured, because China is mostly iodine sufficient, thus the women in this study were unlikely to be iodine deficient.

In 2007, the WHO fixed the recommended daily intake of iodine during pregnancy at $250 \mu\text{g}$ ⁽⁹⁾. An adequate iodine intake can be achieved by increasing the consumption of iodine-rich food, replacing common salt with IS or prescribing pharmacological supplements of KI^(17,22,23). This increase should be maintained over time and occasionally submitted to periodic epidemiological vigilance, which is not always the case. Indicators of iodine deficiency have also been found in the USA among vulnerable groups, such as pregnant women⁽²⁴⁾.

Although the benefit of iodine supplementation in severe iodine deficiency is well established^(8,12), the benefits of iodine supplementation for mild-to-moderate iodine-deficient pregnant women are unclear^(2,8,10). Several studies have evaluated the impact of the administration of pharmacological supplements of KI during pregnancy. The effect of these supplements on the neurocognitive development of children is still under discussion^(2,4,10). A prior study by our group found that the use of pharmacological supplements of $300 \mu\text{g/d}$ of KI not only has no prejudicial effects on infant brain development but might also be beneficial in mothers with insufficient iodine intake⁽²⁾. The present study was

Table 2. Bayley test results in children according to treatment group (Mean values and standard deviations)

	Iodised salt		200 μg KI		300 μg KI		Crude P^*	P^*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
<i>n</i>	25		47		30			
MDS	111.6	19.5	98.2	19.8	116.2	23.2	0.001	0.12
PDS	48.4	8.7	42.0	9.6	48.6	6.7	0.001	0.36
MDI	105.6	10.6	101.3	14.0	104.5	11.9	0.33	0.16
PDI	100.9	11.5	94.2	13.6	98.6	16.7	0.13	0.10
TDI	206.9	18.2	195.5	25.3	203.5	25.5	0.12	0.06

MDS, Mental Development Scale; PDS, Psychomotor Development Scale; MDI, Mental Development Index; PDI, Psychomotor Development Index; TDI, Total Development Index.

*ANOVA models.

** P values adjusted for gestational age at birth, infant age and urinary iodine in the third trimester.

carried out using very similar methods to our earlier study. Unlike the earlier study⁽²⁾, however, the present results showed no significant differences between the intervention groups in the neurocognitive development of children, as measured with the Bayley test. However, the control group in the earlier study did not consume IS and had greater iodine deficiency (87.6 (sd 62.0) $\mu\text{g/l}$), whereas in the present study, the control group (pregnant women with less iodine deficiency, 145.1 (sd 89.7) $\mu\text{g/l}$) did take iodine in the form of IS. Second, the prior study was not a randomised controlled trial, and thus it is very different from the present study. In the earlier study, women who were supplemented with iodine may have been different from women who were in the control group. Also, children of the control and 300 μg groups were not assessed at the same age, a major limitation, unlike the present study, where the age of the children in the three groups was similar. This may be the explanation for the differences found between the two studies.

The present study has a few limitations. Some of the women may not have strictly fulfilled the recommendations about consuming IS or about the prescription of pharmacological supplements of KI. Even so, the results concerning urinary iodine levels in each group are coherent with what was to be expected. It is also possible that the sample size in some stratifications was not sufficient to guarantee the absence of type II error. Furthermore, the age of the children ranged between 6 and 18 months. However, the MDI, PDI and TDI are comparable, independently of the age level at which they are obtained⁽²⁵⁾, as is also shown by the lack of correlation between the indices and the age of children. The present study also has some strengths. The women received pharmacological supplements with KI, regardless of folic acid supplementation, but not in association with iodine-enriched multivitamin supplements. Previous studies have shown that the use of iodine-enriched multivitamins is not clearly associated with the expected urinary iodine levels^(26,27). Those women who took IS before becoming pregnant were also identified.

Certain explanations exist for the differences with the previous study, in which the children of those women who took 300 μg KI/d during pregnancy had better results on psychometric tests between the first and second years of life⁽²⁾. In Spain the intake of iodine has risen considerably since the first study was performed⁽²⁸⁾. This increase is probably more related to the increase in iodine in milk than to an increased consumption of IS⁽¹⁶⁾. Indeed, whereas at the start of the earlier study the women had a mean urinary iodine level of 80 $\mu\text{g/l}$ ⁽²⁾, the median at the start of the present study was 109 $\mu\text{g/l}$. Taken together, these results suggest that the effect of a KI supplement on the neurocognitive development of children depends on prior nutritional status.

Although it was not one of the main objectives of the present study, information about the time that the women were taking IS before becoming pregnant was included at the start of the study. In the present study, women who had consumed IS for at least 1 year before becoming pregnant had higher urinary iodine levels not only in the first trimester, as expected, but also in the second and third

trimesters, irrespective of the group. In addition, TV in these women was less in the third trimester, suggesting the presence of a satisfactory iodine reserve and more stable thyroid iodine metabolism, as opposed to those women who started consuming IS only after learning that they were pregnant. Moleti *et al.*⁽²⁹⁾ showed that the prolonged use of IS significantly improved maternal thyroid function and reduced the risk of maternal thyroid deficiency during pregnancy, probably due to the normalisation of intra-thyroid iodine deposits.

Some of the results in pregnant women with insufficient iodine intake concerning iodine consumption found in the present study had already appeared in our previous report⁽²⁾, for example: the progressive rise in maternal TSH whatever the consumption of iodine, especially in the third trimester of the pregnancy^(26,29), or the correlation between third trimester urinary iodine levels and cord blood TSH. Both these findings again highlight the paradoxical correlations found between iodine intake and thyroid function, particularly with maternal and infant TSH, even in populations with sufficient intake of iodine.

Iodine requirements during pregnancy are known to rise^(8,13), and guaranteeing adequate iodine intake by means of IS or supplements would seem a reasonable option^(1,30). However, the results of iodine intervention studies concerning thyroid function during pregnancy are far from conclusive. All the studies achieve an increase in urinary iodine levels, but there is no clear dose-response relationship with urinary iodine levels themselves or with the levels of TSH, FT4, FT3 or thyroglobulin⁽⁸⁾. The reduction in maternal thyroid function seen during pregnancy may be partly due to relative iodine deficiency resulting from the negative balance in iodine reserves in the body of a pregnant woman⁽⁸⁾. In the present study, though, the reduction in maternal thyroid function was to a certain extent independent of the amount of iodine taken during pregnancy.

The results show that urinary iodine levels in the third trimester were higher in women who received KI and that a positive correlation existed between the third-trimester urinary iodine levels and the cord blood TSH values. We had already found these results in a previous study in a population with a lower intake of iodine⁽²⁾. Cord blood TSH values between 7 and 9 mIU/ml in women with moderate iodine deficiency who had received a daily KI dose of 150 μg were interpreted as evidence of an undesirable and potentially harmful effect of iodine supplementation⁽³¹⁾. However, more recent studies showed that, as opposed to what is expected, cord blood levels of TSH and FT4 correlated positively^(18,32). From this perspective, therefore, mildly elevated cord blood TSH values in women who had received iodine supplements should not be interpreted as potentially harmful but rather as a neonatal mechanism to guarantee adequate fetal FT4 levels.

In summary, in a population with insufficient iodine intake, the changes in maternal thyroid function during pregnancy were not associated with the form of iodine intake or with the dose given in the present study, but they were associated with the intake of IS before becoming pregnant. The neurocognitive development of infants was not associated with maternal iodine intake. The positive correlation found

between urinary iodine levels in the third trimester and cord blood TSH levels merits further investigation. The results demonstrate the need to continue studying the physiological behaviour of maternal and neonatal thyroid function under different conditions of dietary iodine intake. Given that many countries lack epidemiological vigilance to guarantee a sufficient iodine intake, the question of whether systematic KI supplementation is recommended remains open.

Acknowledgements

CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas and CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición are ISCIII initiatives. The present study was undertaken with the aid of a grant from the Consejería de Salud of the Junta de Andalucía (PI-0469/2009/Consejería de Salud). The authors' contributions are as follows: P. S., I. V. and F. S. participated in the design of the study. P. S., F. S. and E. G.-F. performed the statistical analysis. C. G.-R., E. G.-F. and B. S. analysed the plasma and urine samples. P. S., M. B. and A. M. participated in the selection of the patients. J. M. measured TV by real-time ultrasound. J. A. M., A. R. and M. C. performed the evaluation of children's neurological development. All authors contributed to the writing of the manuscript, and read and approved the final manuscript. The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Skeaff SA (2011) Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* **3**, 265–273.
- Velasco I, Carreira M, Santiago P, *et al.* (2009) Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 3234–3241.
- Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, *et al.* (2011) Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res* **69**, 454–459.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, *et al.* (2009) Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* **19**, 511–519.
- Craig WY, Allan WC, Kloza EM, *et al.* (2012) Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, 22–28.
- Leung AM, Pearce EN & Braverman LE (2011) Iodine nutrition in pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* **40**, 765–777.
- Expert Group on Vitamins and Minerals (2003) *Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals*. London: Food Standards Agency.
- Zimmermann MB (2007) The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid* **17**, 829–835 (erratum in: *Thyroid* 2008 **18**, 97).
- WHO Secretariat, Andersson M, de Benoist B, *et al.* (2007) Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* **10**, 1606–1611.
- Rebagliato M, Murcia M, Espada M, *et al.* (2010) Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* **21**, 62–69.
- Sang Z, Wei W, Zhao N, *et al.* (2012) Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, E1363–E1369.
- Pharoah PO & Connolly KJ (1987) A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up. *Int J Epidemiol* **16**, 68–73.
- Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, *et al.* (2004) Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)* **122**, 449–453.
- Santiago P, Berrio M, Olmedo P, *et al.* (2011) [Reference values for thyroid hormones in the population of pregnant women in Jaen (Spain)]. *Endocrinol Nutr* **58**, 62–67.
- Benotti J & Benotti N (1963) Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem* **9**, 408–416.
- Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Gonzalez-Romero S, *et al.* (2011) Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr* **30**, 44–48.
- Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, *et al.* (2011) Iodine intakes of 100–300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr* **25**, 1–8.
- De Escobar GM, Obregón MJ & del Rey FE (2007) Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* **10**, 1554–1570.
- Soriguer F, Millón MC, Muñoz R, *et al.* (2000) The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* **10**, 991–999.
- Santiago-Fernandez P, Torres-Barahona R, Muela-Martínez JA, *et al.* (2004) Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 3851–3857.
- Li Y, Shan Z, Teng W, *et al.* (2010) Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* **72**, 825–829.
- Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, *et al.* (2007) Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr* **10**, 1527–1529.
- Charlton K & Skeaff S (2011) Iodine fortification: why, when, what, how, and who? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **14**, 618–624.
- Caldwell KL, Makhmudov A, Ely E, *et al.* (2011) Iodine status of the U.S. population. National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 and 2007–2008. *Thyroid* **21**, 419–427.
- Alonso Tapia J (1992) Evaluación del conocimiento, la inteligencia y las aptitudes. Aportaciones de la psicología cognitiva. In *Introducción a la evaluación psicológica 1*, pp. 349–383 IR Fernández-Ballesteros, editor. Madrid: Pirámide.
- Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, *et al.* (2011) Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol* **173**, 804–812.
- García-Fuentes E, Gallo M, García L, *et al.* (2008) Amniotic fluid iodine concentrations do not vary in pregnant women with varying iodine intake. *Br J Nutr* **99**, 1178–1181.



28. Vila I, Serra-Prat M, de Castro A, *et al.* (2011) Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain. *Nutrition* **27**, 1029–1033.
29. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, *et al.* (2011) Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* **74**, 762–768.
30. Yarrington CD & Pearce EN (2011) Dietary iodine in pregnancy and postpartum. *Clin Obstet Gynecol* **54**, 459–470.
31. Nohr SB & Laurberg P (2000) Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 623–627.
32. Hume R, Simpson J, Delahunty C, *et al.* (2004) Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 4097–4103.

6.- DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN

Este estudio de investigación ha sido claramente pertinente ya que, por primera vez en nuestra población, se comparan de manera randomizada las dos medidas preventivas actualmente vigentes: consumo de SY y suplementos farmacológicos de IK. Al mismo tiempo, se estudia el efecto de ambas medidas sobre todo un conjunto de variables maternas y neonatales, tanto bioquímicas, ecográficas y del neurodesarrollo. Finalmente, se comparan las dosis de 200 y 300 microgramos al día en dos grupos diferentes, con objeto de conocer la dosis que más se adecua a las necesidades en la población gestante española.

6.1- Consumo de sal yodada (SY)

Según datos de la OMS se estimó para el año 2011 que el 71% de la población mundial recibía la cobertura de los programas de yodación de la sal (Andersson M, 2012). La finalidad de las recomendaciones de esta organización era conseguir una cobertura de SY del 90% de los hogares y una mediana de yoduria en gestantes entre 150-200 mcg/l, con un consumo aproximado de yodo en estas de entre 200-250 mcg/día.

El Ministerio de Sanidad y Consumo español en el año 2003 destacó que entre un 30 y un 50% de las embarazadas consumían yodo en cantidades inferiores a las recomendadas (Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2003. Disponible en: www.msc.es). Posteriormente, en el año 2009 en un estudio realizado en Osuna (Sevilla), de las 133 gestantes reclutadas tan sólo el 30% confirmaron que usaban SY habitualmente (Velasco et al, 2009). En nuestro estudio se ratifica en insuficiente consumo de SY en la provincia de Jaén, obteniendo un porcentaje similar (35%) al del estudio anterior.

Existen contundentes diferencias de este consumo de SY entre Andalucía y el resto de España; el consumo de SY en nuestra comunidad está muy por debajo de la media de otras comunidades como pueden ser Asturias o Valencia.

Mientras que los datos aportados de Castilla-León son similares a los obtenidos en Andalucía, el 40% de las gestantes consumían de SY (González-Mateo et al, 2011). Este mismo año, en Cataluña el consumo de SY en población gestante fue del 36% en un área costera y de un 58% en la zona de montaña (Vila L et al, 2011). Este último dato es similar al encontrado previamente en la CA valenciana en la que el 60,2% de las gestantes consumían sal yodada (Peris et al, 2009).

En el proyecto INMA publicado en 2013 evaluó el consumo de SY en Asturias y Guipúzcoa que estuvo en torno al 45%, mientras en Sabadell fue tan solo del 18% de la población (Rebagliato et al, 2013)(Tabla 6.1).

Tabla 6.1.- Consumo de SY, proyecto INMA (Rebagliato et al, 2013)

Iodine intake Variables, Urinary Iodine and Infant Neurophysiological Development by Cohort, Infancia y Medio Ambiente Study, Spain 2006-2009									
		All women(n=1519)		Asturias (n=1412)		Gipúzkoa (n=548)		Sabadell (n=559)	
	Nº	Nº (%)		Nº (%)		Nº (%)		Nº(%)	
Iodized Salt	1507								
No		961	63,8	219	53,4	283	52,6	459	82,1
Yes		546	36,2	191	36,6	255	47,4	100	17,9
Iodine from diet µg/day	1519	162 (133-191)		189 (156-221)		158 (134-187)		146 (119-172)	

Recientemente en un trabajo realizado en Asturias se ratificó como el consumo de SY se realizaba en el 47% de las gestantes estudiadas (Menéndez et al, 2014).

Analizada la bibliografía existente con respecto al consumo de SY en España queda lejos de las recomendaciones de la OMS, pero la ingesta de este micronutriente va siendo mayor conforme avanzan las diferentes campañas de yodación mundial.

El 35% de las gestantes de nuestra población consumían SY durante al menos un año previo a la gestación y en éstas encontramos:

- a) Mayores niveles de yoduria durante todo el embarazo (Yoduria: 190 vs 131,82 µg/l).

Moletti et al, en Italia en el año 2008 obtienen resultados similares y observan como la yoduria de las mujeres que habían tomado SY previamente a la gestación era casi el doble con respecto a las mujeres que acababan de comenzar a usar SY (Yoduria: 115 vs 63 µg/l). Moletti encuentra mayores diferencias en el nivel de yoduria con respecto a nuestro estudio y éstas pueden ser debidas a que estos autores consideraron que la ingesta previa mínima de SY debía de ser de dos años, en vez de un año que fue el tiempo mínimo requerido en el nuestro.

- a) No encontramos diferencias en las HT, TSH ni en la TG en función de la ingesta previa o no de SY en la gestante.

A diferencia de Moletti et al que observaron que las mujeres que tomaron SY previa a la gestación presentaban valores significativamente mayores de T4L durante los tres trimestres de gestación y cifras de TSH menores respecto a las mujeres que acaban de comenzar a usar SY. El tamaño muestral de Moletti fue prácticamente el doble al nuestro, mujeres que habían tomado SY durante más de dos años tenía 62 mujeres frente a 38 que lo estaban haciendo durante la gestación actual, esto puede justificar las diferencias en los valores de T4L y TSH en gestantes que habían tomado previamente SY, así como la diferencias poblacionales entre la italiana y la española.

- b) El VT durante el segundo y tercer trimestre de gestación ha sido menor en las gestantes con consumo previo de SY respecto a las mujeres que no consumían SY. Éste resultado es un dato positivo para recomendar la ingesta de SY en la población.

En otro estudio en Italia, en la región de Calabria por Bonogiglio et al, durante el año 2009 y realizado en escolares con edades comprendidas entre 11-14 años se concluye la importancia de la profilaxis con SY en zonas deficitarias de este micronutriente debido a que se consiguen mejores yodurias y menor tendencia al bocio (Bonogiglio et al, 2009).

De la misma manera Moleti y cols, mostraron cómo el uso prolongado de SY reducía el riesgo de bocio en la gestación, probablemente debido a la normalización de los depósitos intratiroideos de yodo (Moleti et al, 2011).

6.2.- Yoduria durante los tres trimestres de gestación

De manera fisiológica, existe un equilibrio entre la ingestión de yodo y la eliminación urinaria. Por esta razón, de todos los marcadores biológicos hasta ahora estudiados, la medición del yodo en la orina (yoduria) es el método más usado en todo el mundo para evaluar la ingesta de yodo. El yodo urinario es un excelente indicador de la ingesta reciente de yodo pues casi el 100% del yodo de la dieta se absorbe y en sujetos adultos sanos y yodosuficientes, más del 90% se excreta en la orina en las siguientes 24-48 horas (Zimmermann et al, 2012).

En nuestro estudio la mediana de yoduria es de 109 $\mu\text{g/l}$, superior a la mediana obtenida en estudios similares como es el de Velasco et al, 2009. No obstante, los valores de yoduria de nuestra población no alcanzan los requerimientos recomendados por la OMS encontrándose el 70% de las gestantes con niveles de yoduria por debajo de 150 $\mu\text{g/l}$ y la mitad de ellas con yodurias inferiores a 100 $\mu\text{g/l}$.

Nuestros resultados muestran una evidente mejoría de la yoduria con respecto a estudios similares de nuestro entorno; así, en un estudio realizado en Granada en el año 1998 la mediana de yoduria en gestantes durante el tercer trimestre de embarazo se situaba en torno a 50-70 $\mu\text{g/l}$ (Fernández-Soto et al, 1998). Este dato es similar al resultado del estudio realizado por Velasco en 2009, cuya mediana de yoduria en las gestantes antes de la suplementación era de $69,08 \pm 73,25$ $\mu\text{g/l}$, lo cual quedaba muy por debajo de la yoduria encontrada en las gestantes de nuestra población de estudio.

Este incremento significativo en el grado de nutrición yódica está en consonancia con los resultados de yoduria en mujeres gestantes españolas que se han ido publicando progresivamente en los últimos años y guardan relación con varios factores:

1.- La comercialización de suplementos farmacológicos de IK para su uso en la gestante y la creciente aceptación de esta medida.

2.- La existencia de una yodoprofilaxis silente, reconocida ya en población escolar y de la que se desconoce su permanencia en el tiempo y su efectividad desde un punto de vista epidemiológico (Arena et al, 2010).

3.- La irrupción de la leche y derivados lácteos como fuente nutricional de yodo en la dieta (Soriguer et al, 2011).

4.- La mejoría global de la situación nutricional de yodo en la población adulta española, con independencia del consumo de sal yodada (Soriguer et al, 2012).

Esta recomendación ha sido reiteradamente expuesta por las diferentes sociedades científicas internacionales como la OMS (Untoro et al, 2007), la ATA (Stagnaro-Green et al, 2011) y nacionales como la SEEN (Donnay et al, 2014) en aquellas comunidades en las que se conozca que existe una deficiencia nutricional de yodo, además ha sido reconocida por la revisión Cochrane que sólo recomienda su uso en las gestantes de áreas geográficas con alta incidencia de cretinismo endémico (Mahomed et al, 2007).

En nuestro estudio yoduria se va incrementando a lo largo de la gestación sobre todo en las mujeres que toman suplementos yodados y más aún, en las que toman 300 mcg/d de IK, alcanzando estas una mediana de yoduria de 162 $\mu\text{g/l}$, reduciéndose el porcentaje de gestantes que están por debajo del rango recomendado por la OMS a un 39,8%.

Consideramos que esta mejoría en los niveles de yoduria implicaría la justificación en la suplementación yódica de las gestantes de nuestra área de salud, habida cuenta de la deficiente nutrición yódica de las mismas.

6.3.- Yoduria y TSH del cordón del recién nacido

Nohr et al en el año 2000 al detectar niveles entre 7 y 9 mUI/ml de TSH en cordón de hijos de mujeres con deficiencia moderada de yodo durante el embarazo a las que habían suplementado con 150 mcg/día de IK. Interpretan que dicha medida terapéutica tenía tal efecto no deseable aval a su vez podría ser potencialmente dañina para el RN. Posteriormente, en 2007 De Escobar et al encuentran también una correlación positiva entre los niveles de TSH de cordón y T4L en plasma fetal y que por tanto dicho incremento de TSH debería considerarse más un efecto beneficioso para el RN pues supone un estímulo para la síntesis de T4L por parte del tiroides del RN durante los primeros días de vida extrauterina, tras la pérdida de las hormonas maternas.

Posteriormente, estos mismos autores en un estudio descriptivo sobre 233 gestantes sanas en el momento del parto, con independencia de si habían recibido o no suplementos de IK, se han encontrado nuevamente las 2 correlaciones positivas que también encontramos en nuestro estudio: yoduria/TSH en sangre de cordón y TSH/T4L en sangre del cordón (Velasco et al, 2013). Concordando con estos autores en nuestro estudio también hayamos la citada correlación.

No obstante, en un estudio realizado recientemente en un área geográfica diferente a la nuestra, en Bangkok y realizado en más de 1500 mujeres y 76 recién nacidos. Obtienen resultados contradictorios a los nuestros: presentaban una tendencia hacia la disminución de los valores de TSH sérica de cordón en las mujeres que habían recibido suplementos yodados durante la gestación (Sukkhajaiwaratkul et al, 2014).

Estas diferencias en los resultados y la escasez de estudios hasta la fecha, nos lleva a pensar de la necesidad para realizar estudios controlados y aleatorizados en poblaciones similares para poder obtener conclusiones aceptables.

6.4.- Función tiroidea: Valoración de rangos de referencia.

Los progresos recientes en la determinación de la TSH sérica, con mayor sensibilidad, han permitido mejorar el conocimiento del estado funcional tiroideo, pasando a ser la determinación de la TSH el mejor parámetro con este fin, incluso durante la gestación (Baloch et al, 2003). La primera generación de métodos se iniciaron en 1965 y se mantuvieron hasta el 1985, basada en el radioinmunoanálisis que adolecía de la sensibilidad necesaria para detectar el límite inferior de referencia de normalidad (0,4 mUI/l) y usaba anticuerpos policromares que tenían reacción cruzada con la hormona coriogonadotrópica humana (β -HCG). La segunda generación fue introducida en la década de los 80, y se basaba en métodos inmunométricos, sustituyó al radioinmunoanálisis rápidamente, al tener mayor sensibilidad (0,1 mUI/l) y por detectar las concentraciones bajas de TSH propias del hipertiroidismo. La tercera generación, también basada en el procedimiento inmunométrico pero con una sensibilidad aún mayor, con un límite inferior de 0,01 μ UI/l, se ha implantado como el método de elección en la actualidad ya que no presenta reacción cruzada con la β -HCG y permite discriminar las concentraciones séricas más bajas de TSH que se dan con cierta frecuencia en el primer trimestre de la gestación (Dashe et al, 2005).

En la actualidad, persiste una controversia considerable para establecer los valores de referencia de la TSH en población no gestante, especialmente para el valor superior (Wartofsky et al, 2005). Parece aceptarse de forma unánime que el límite inferior de referencia de la normalidad se sitúa entre 0,3 y 0,8 μ UI/l, mostrando una amplia oscilación el límite superior que se sitúa entre 2,1 μ UI/l para unos, hasta 7,5 μ UI/l para otros (Demers et al, 2003). Esta amplia variabilidad hay que atribuirla a aspectos demográficos de la población como el sexo, edad, raza, aporte de yodo, inclusión o no de autoinmunidad positiva, y finalmente, a las características específicas propias de los diferentes métodos inmunométricos que determinan las diferentes isoformas circulantes de la TSH (Emerson et al, 2009). Las diferentes guías internacionales (Abalovich et al, 2007) recomiendan determinar la TSH antes de la gestación en aquellas mujeres con hipotiroidismo conocido y en tratamiento con tiroxina para ajustar la dosis y conseguir unas concentraciones

de TSH iguales o inferiores a 2,5 μ UI/l durante el primer trimestre y por debajo de 3 μ UI/l en el segundo y tercer trimestre (Santiago et al, 2011).

Hasta hace poco tiempo en las gestantes se usaban los valores de TSH y HT admitidos para la población general, pero su interpretación es dificultosa por diversos factores: interrelación entre los niveles de TSH y HCG durante el primer trimestre, la actividad de la desyodasa II a nivel placentario, etc.. que influyen en las distintas etapas de la gravidez (Moleti et al, 2014).

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue determinar los valores de referencia (VR) para las gestantes en nuestro medio, de acuerdo a las recomendaciones de la American Thyroid Association (ATA) (Stagnaro-Green et al, 2011). Actualmente, cuando no se disponen de dichos VR locales la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la European Endocrine Society y la ATA recomiendan los siguientes: 1ºT 0,1-2,5 mcUI/ml, 2ºT 0,2-3 mcUI/ml, 3ºT 0,3-3 mcUI/ml.

La guía de la ATA se basa en seis estudios poblacionales realizados en gestantes de diversos países. Tres de ellos procedentes de los EEUU; el primero de ellos, el de Soldin et al, se usó la base de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición elaborada entre los años 1988-1994, posteriormente, Haddow et al en 2004 y Stricker et al en 2007 con 2272 y 1126 gestantes respectivamente. Además, se tiene en cuenta la población China con el estudio de Panesar et al, 2001 realizado sobre 343 gestantes, así como un estudio elaborado en India en el año 2008 por Marwaha et al sobre un total de 331 mujeres; y finalmente, un estudio español, llevado a cabo en casi 1200 mujeres (Bocos- Terraz et al, 2009) residentes en Aragón. En la siguiente tabla (Tabla 6.1) se exponen los valores de mediana de TSH en cada uno de los estudios previamente indicados (Stagnaro-Green et al, 2011):

Tabla 6.1- Media y percentiles 2,5 y 97,5 de TSH según el trimestre de gestación.

	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Tercer Trimestre
Haddow et al ^(a)	0,94 (0,08-2,73)	1,29 (0,39-2,7)	---
Stricker et al ^(b)	1,04 (0,09-2,83)	1,02 (0,2-2,79)	1,14 (0,31-2,90)
Panesar et al ^(c)	0,8 (0,03-2,30)	1,10 (0,03-3,10)	1,3 (0,13-3,50)
Soldin et al ^(d)	0,98 (0,24-2,99)	1,09 (0,46-2,95)	1,2 (0,43-2,78)
Bocos- Terraz et al ^(e)	0,92 (0,03-2,65)	1,12 (0,12-2,64)	1,29 (0,23-3,56)
Marwaha et al ^(f)	2,10 (0,60-5,00)	2,40 (0,43-5,78)	2,10 (0,74-5,70)

*Mediana de TSH en mUI/l, entre paréntesis se indican los Percentil 5 y 95 (a,b,c) y Percentil 3 y 95 (d,e,f,g).

Como observamos, inicialmente es una población representativa para poder aplicar dichos VR a nuestra población de estudio ya que además de incluir varias razas, también considera uno español. Por otro lado, los diagnósticos empleados de hipotiroidismo clínico, subclínico e hipotiroxinemia aislada durante la gestación son los siguientes (Stagnaro et al, 2011; Amouzegar et al, 2014; Springer et al, 2014):

Hipotiroidismo Clínico: aquellas situaciones con TSH > 10 mcU/ml independientemente de los niveles de T4L o aquellas otras en que las cifras de TSH superan el percentil 97 y la T4L se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad para los VR en ese trimestre.

Se define Hipotiroidismo Subclínico: cuando la TSH se encuentra entre el percentil 97 y 10 de los VR propios con niveles de T4L normales.

En tercer lugar Hipotiroxinemia Aislada: situación con T4L menor del percentil 10 para VR propios con cifras de TSH normal.

En la actualidad disponemos de VR de HT para cribado de hipotiroidismo en el 1ºT de gestación en tres de los hospitales andaluces: Málaga, Sevilla y en Jaén (Tabla 6.3). En estos estudios observamos como los valores obtenidos para TSH en nuestra comunidad describen un P97 superior a 2,5 mcU/ml, por lo que aplicar los VR propuestos por la ATA condicionaría un sobrediagnóstico de Hipotiroidismo subclínico en las gestantes de nuestro medio. El valor de TSH obtenido en el laboratorio del CH de Jaén como percentil 97 durante el primer trimestre es de 4,2 mcg/UI y este valor nos ha permitido definir el punto de corte para poder diagnosticar el hipotiroidismo clínico y subclínico. La fiabilidad de los datos analíticos obtenidos está garantizada porque los controles de calidad de las determinaciones analíticas se realizaron de forma periódica en nuestro laboratorio. Estos valores de función tiroidea dieron lugar a la primera publicación de nuestro trabajo (Santiago et al, 2013).

Los valores de mediana de TSH en los tres estudios andaluces, durante los tres trimestres de gestación, son bastante similares entre sí. Pero cabe resaltar que los valores de referencia de TSH son más bajos que para las mujeres no embarazadas, con independencia del método de determinación empleado, lo que debe ser tenido en cuenta en la interpretación de los resultados (Bliddal et al, 2013) (Santiago et al, 2015)(Tabla 6.3).

Tabla 6.3.- Valores de referencia (P2,5 y P97) de hormonas tiroideas en el 1T de gestación en algunos hospitales de la comunidad autónoma andaluza (Santiago et al, 2015)

	Método	TSH	T4L
Hospital Regional, Málaga	Inmunoanálisis de Electroquimioluminiscencia	0,01-4,4 mcUI/ml	10,5-24 pmol/l
CH Jaén	Inmunoanálisis de Electroquimioluminiscencia	0,23-4,18 mcUI/ml	0,6-1,6 ng/dl
Hospital Virgen Macarena, Sevilla	Inmunoanálisis de Electroquimioluminiscencia	0,36-4,49 mcUI/ml	0,89-1,35 ng/dl

Existe un estudio no publicado, pero realizado en 547 mujeres que acudieron a las consultas externas de Obstetricia del Hospital General Básico de Baza (Granada) llevado a cabo por Belmonte S, y que dió lugar a su Tesis doctoral en 2009 mostró resultados similares a los expuestos para el resto de España; con valores para la TSH en el primer trimestre de gestación: 0,37-5,11 mU/l, en segundo trimestre 0,51-4,95 mU/l, y en el tercer trimestre 0,66-4,44 mU/l.

La elevación progresiva de la TSH observada en las gestantes de nuestro estudio y en especial en el tercer trimestre de embarazo coincide con los resultados de estudios españoles previos, como es el de Vila et al, en el año 2011 que realizaron un estudio similar en Cataluña con un TM de 178 gestantes y obteniendo los VR para el primer (0,12-4,75) y tercer trimestre (0,28-4,48) de gestación en su población. En la siguiente Tabla 6.4 se exponen los VR de los estudios realizados en España.

Tabla 6.4.- Valores de referencia de hormonas tiroideas (HT) en diferentes poblaciones de España (Santiago et al, 2015)

	Población	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
TSH (μ UI/mL)	Aragón ^(a)	0,41 –2,63	0,15 –2,59	0,28 –3,48
	Cataluña ^(b)	0,12 –4,75	-	0,28 –4,48
	Cartagena ^(c)	0,13 –3,71	-	-
	Jaén ^(d)	0,23 –4,18	0,36 –3,89	0,30 –4,30

Los valores reflejan los percentiles 2,5 y 97 respectivamente.

(a): Boscos et al, 2009.

(b): Vila et al, 2010.

(c): García de Guadiana et al, 2010.

Con respecto a la T4L, en nuestro estudio durante la gestación encontramos unos niveles plasmáticos más bajos que los obtenidos en el resto de España (Tabla 6.5). Además, los valores medios han coincidido con el límite inferior de

la normalidad de nuestro laboratorio de referencia para la población general; y dichos valores descienden durante el 2ºT y 3ºT. Por lo cual, durante la gestación en nuestro medio la TSH se considera un marcador más preciso que la T4L (Santiago et al, 2015). Nos hemos cuestionado si los valores bajos de T4L obtenidos en la muestra obedecen a que nuestra población presenta una mediana de yoduria por debajo de las recomendaciones de la OMS (WHO Geneva 2007); pero en el análisis estadístico de los datos no hemos encontrado una correlación directa entre los valores de T4-L y la yoduria de las gestantes analizadas.

Cuando analizamos la T3L en nuestro estudio hemos observado una evolución similar a la ocurrida con la T4L, sin mostrar claras diferencias con respecto a otros estudios españoles cuyos resultados se detallan a continuación (Tabla 6.5).

Tabla 6.5- VR para T4L y para T3L de estudios españoles (Santiago et al, 2015)

T4L (ng/dL)	Aragón	0,84 –1,38	0,70 –1,16	0,62 –1,17
	Cataluña	0,80 –1,60	-	0,69 –1,2
	Cartagena	0,89 –1,50	-	-
	Jaén	0,6 –1,06	0,43 –0,85	0,4 –0,82
T3L (pg/mL)	Aragón	2,33 –4,37	2,42 –4,20	2,25 –4,17
	Cataluña	-	-	-
	Cartagena	-	-	-
	Jaén	2,33 –3,84	2,04 –3,51	1,99 –3,46

6.5.- Relación entre ingesta de Suplementos Yodados, TSH y HT:

El descenso de la función tiroidea materna, evaluado como el incremento de la TSH materna, descrito en nuestro estudio, es independiente de la cantidad de yodo ingerida durante el embarazo, tanto en forma de SY como en forma de suplementos de 200 o 300 mcg de yodo. En la siguiente figura, obtenida de nuestros resultados, observamos como la administración de suplementos de 200 o 300 mg IK no repercute sobre los valores de TSH en las gestantes sanas (Figura6.1).

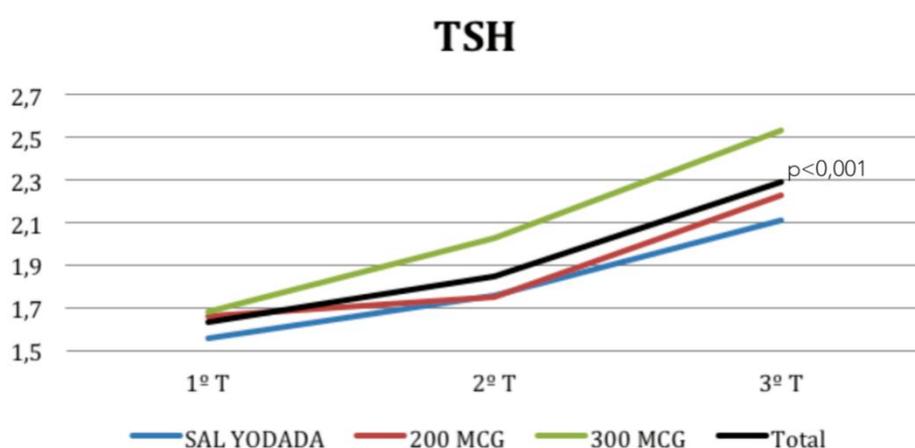


Figura 6.1- Modificación de los valores de TSH a lo largo del embarazo según la dosis de aleatorización

Taylor et al, en 2013 publicaron un metanálisis muy exhaustivo en el que se evaluaba el impacto de la suplementación yódica a diferentes dosis sobre la función tiroidea materna. Para ello, se analizan siete ensayos aleatorizados realizados en diferentes países entre los años 1991 y 2013. La calidad de los ensayos seleccionados se evaluó mediante los criterios establecidos por Jadad et al (Jadad et al, 1996). En tres de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se observó un aumento en los niveles de TSH, pero persistiendo dentro del rango de la normalidad en las embarazadas controles; no observando tal incremento en las mujeres que si recibieron suplementos de yodo (Pedersen et al, 1993; Glinoeer et al 1995; Nohr et al 2000). En otros dos de los estudios, elaborados por Romano et al y Liesenkötter et al, la TSH no se incrementó ni en los controles ni en las mujeres tratadas con IK. En el trabajo de Antonangeli et al,

se comparó la TSH de mujeres que recibieron dos dosis diferentes de yodo (50 vs 200 mcg) y tampoco se encontró ningún cambio en los niveles de TSH con las diferentes dosis de yodo. El séptimo trabajo, fue nuestro estudio publicado en *British Journal* por Santiago et al en 2013 es utilizado también para elaboración de este metanálisis y en el que como hemos comentado anteriormente, existían tres grupos de tratamiento SY (n=38), 200 mcg/día IK (n=55) y 300 mcg/día IK (n=38) desde el primer trimestre de gestación; sin existir cambios en la TSH en ninguno de los tres grupos. Como observamos, los resultados de los estudios de intervención con yodo durante el embarazo distan de ser concluyentes y podemos decir que se necesitan grandes estudios prospectivos controlados para aclarar y cuantificar el riesgo/beneficio de los suplementos de yodo.

Por otra parte, cuando analizamos el uso de SY durante los dos años previos a la gestación, como es el estudio observacional realizado por Moleti et al, en el año 2008 mostraron que el consumo de SY se asocia con una TSH menor, y menores tasas de hipotiroidismo gestacional que cuando la SY se inicia cuando la mujer ya está embarazada (Moleti et al, 2008). En un segundo estudio, realizado por el mismo grupo de investigación, se comunicó de concentraciones de TSH superiores en las mujeres que tomaron suplementos de yodo desde la gestación, en comparación con las mujeres que consumían SY desde los dos años antes de la gestación o los que no tomaron suplementos (Moleti et al, 2011).

Con respecto a la los valores de la TG, en nuestro estudio, son similares a lo largo de la gestación y también por grupos. Estos resultados se repiten en la mayoría de estudios analizados y realizados en otros países; Romano et al., en Italia en el año 1991, aportaron una dosis de entre 120-180 mcg de IK desde el primer trimestre en 17 mujeres y 18 controles, sin encontrar diferencias en los valores de TG entre un grupo y otro. Al igual que Liesenkotter et al en el año 1996, que no observaron diferencias en los valores de TG y el realizado en Alemania suplementando con 300 mcg al día de IK a 38 mujeres desde el primer trimestre de gestación y 70 controles.

Tabla 6.4.- Impacto de la suplementación yódica a diferentes dosis sobre la función tiroidea materna (Taylor et al, 2013)

Table 1: Randomised controlled trials on the impact of iodine supplementation on maternal thyroid function

Study	Intervention	Maternal outcomes [†]				Thyroid volume
		TSH	T4	UIC	Serum Tg	
Romano <i>et al.</i> ²⁶ 1991, Italy	120-180 µg iodine/day from 1st trimester (n=17); control (n=18)	No change in either group	Not assessed	Increased by 170% in iodine group and by 64% in controls	Not assessed	Increased by 16% in controls only
Pedersen <i>et al.</i> ²⁷ 1993, Denmark	200 µg KI/day from 17-18 weeks (n=28); control (n=26)	Increased by 21% in controls; no change in KI group	Decreased in both groups	Increased by 90% in KI group; decreased by 20% in controls *	Increased by 50%* in controls; reduced in KI group.	Increased by 31% in controls and 16% in KI group
Glinoe <i>et al.</i> ²⁸ 1995, Belgium	100 µg /day KI (n=60); 100 µg KI+100 µg LT4/day (n=60); placebo (n=60)	Increased by 120% in controls and 67% in KI; decreased by 40% in KI+LT4	Decreased by 10% in controls and KI, increased by 17-23% in KI+LT4 group	Increased by 120% in KI and KI+LT4 groups; decreased by 30% in controls*	Increased by 50% in controls; decreased by 30% in KI and by 50% in KI+LT4*	Increased by 30% in controls, by 15% in KI, and 8% in KI+LT4
Liesenkotter <i>et al.</i> ³⁰ 1996, Germany	300 µg/day KI from 1st trimester (n=38); control (n=70)	No change in either group	No change in either group	Increased by 113% in KI group; no change in controls	No difference between groups	No difference between groups
Nohr <i>et al.</i> ³¹ 2000, Denmark	150 µg/day iodine from 1st trimester (n=42); placebo (n=24)	Increased by 29% in controls and by 4% in iodine group	Decreased in both groups	Increased by 110% in iodine group; no change in controls	Increased in controls; decreased in iodine group	Not assessed
Antonangeli <i>et al.</i> ²⁵ 2002, Italy	200 µg/day (n=32); 50 µg/day iodide (n=35) from 10-16 weeks gestation.	No change in either group	No change in either group	Increased by 153% in 200-group and 95% in 50-group	No change in either group	Increased by 3% in 200-group and 10% in 50-group
Santiago <i>et al.</i> ²⁹ 2013, Spain	IS only (n=38); 200 µg/day KI (n=55); 300 µg/day KI (n=38) from 1st trimester	No change in all three groups	No difference between groups	Increased by 43% in 200-group and 55% in 300-group	No difference between groups	No difference between groups

UIC urinary iodine concentration; KI potassium iodide; LT4 levothyroxine; TPOAb thyroid peroxidase antibody; PPTD postpartum thyroid dysfunction; TV thyroid volume; IS iodised salt; KI potassium iodide; NA not assessed. [†] Maternal outcomes are presented as percentage change in thyroid indices at the end of pregnancy relative to baseline. * values are approximate estimates from figure in original paper. Baseline median urinary iodine (UIC) concentrations were as follows: Romano *et al.* 31 µg/24 hours in controls and 37 µg/24 hours in intervention group; Pedersen *et al.* 51 µg/l in controls and 55 µg/l in intervention; Glinoe *et al.* 36 µg/l; Liesenkotter *et al.* 64 µg/l; Nohr *et al.* 50-52 µg/L in intervention and control groups; Antonangeli *et al.* 74 µg/g creatinine; Santiago *et al.* 109 µg/l.

En todos los estudios se consigue un aumento de la yoduria cuando suplementamos con IK, pero no hay una clara relación dosis-respuesta con la yoduria misma o con los niveles de TSH, T4L, T3L o tiroglobulina (Zimmerman MB et al, 2008). Los resultados inciden en la necesidad de seguir investigando en el comportamiento fisiológico de la función tiroidea materna y neonatal en situaciones de diferente ingesta de yodo en la dieta. Dado que en muchos países no existe vigilancia epidemiológica que garantice la ingesta suficiente de yodo, la cuestión de si debe recomendarse un suplemento sistemático con IK permanece abierta.

Lo que sí parece bastante claro, es la necesidad de mantener e insistir en la recomendación de promover el consumo de SY en toda la población, así como establecer sistemas de control de la yodación en la leche y en otros alimentos. Pero dado que no se pueden garantizar los requerimientos nutricionales de yodo durante el embarazo y la lactancia en nuestra población, se recomienda la administración de suplementos con yodo a todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas: antes de la gestación, durante esta y posteriormente durante la lactancia. Si no se aconsejara dicho suplemento por cualquier motivo (rechazo materno, sospecha tireopatía, etc), debería realizarse una encuesta nutricional acerca del consumo de SY y aporte de lácteos por parte de la mujer, para asegurar el aporte necesario (Santiago et al, 2015).

6.6.- Autoinmunidad tiroidea y suplementación yódica.

Los problemas derivados de la insuficiencia de yodo los hemos detallado anteriormente en la introducción, pero el exceso de yodo también podría ser causante de un aumento en la incidencia de tiroiditis autoinmune, hipertiroidismo, especialmente en pacientes con bocio multinodular preexistente, e hipotiroidismo clínico o subclínico, en casos de bocio o tiroiditis de Hashimoto previos (Teng et al, 2006).

Datos recientes de la OMS nos indican como existe una ingesta excesiva de yodo en más de 30 países del mundo (Zimmermann et al, 2013,), debido a diversos factores: altos niveles de yodación de la sal, administración de suplementos de yodo a elevadas dosis, así como el consumo habitual de alimentos ricos en yodo. Estos países son los asiáticos, como Japón y Corea, en los que las algas son un alimento popular y este producto es muy rico en yodo, incluso se han detectado niveles tóxicos en estas poblaciones. Otros países como Somalia y Saharaui, México y Bulgaria (Yuqian et al, 2014), el motivo son los altos niveles de yodo en el agua de consumo.

Existen algunos estudios que nos sugieren un posible efecto nocivo de la suplementación con yodo, el primero al que nos vamos a referir es el realizado en China (Teng et al, 2006), durante un periodo de 10 años. Cuyo objetivo era medir la yoduria en tres áreas geográficas muy dispares entre sí: una zona que presentaba DY con yoduria media de 84 mcg/l, otra zona con ingesta adecuada de yodo con una cifra de yoduria de 243 mcg/l y la última de ellas, una población como ingestión excesiva del mismo con yoduria de 651mcg/l. En las zonas con ingesta suficiente y excesiva de yodo encontraron un aumento de las afecciones tiroideas (hipotiroidismo, hipertiroidismo, clínicos y subclínicos, bocio, tiroiditis autoinmune...) con respecto a la zona con déficit de yodo. Los autores atribuyen esta mayor incidencia de patología tiroidea a una ingestión más adecuada o excesiva de yodo con un aumento en las enfermedades tiroideas. No obstante, es de destacar que en este estudio no se aportan evidencias que excluyan otros factores de confusión entre las tres zonas, de tipo genético, nutricional o medioambiental, ya que lo único que miden son las yodurias (Teng et al, 2006).

La vulnerabilidad del tiroides al yodo depende también de factores individuales como son la edad, el sexo, la predisposición genética, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y el uso concomitante de algunos fármacos, como puede ser la amiodarona o povidona yodada o contrastes radiológicos (que aportan una cantidad miles de veces superior a la cantidad diaria recomendada (CDR) de yodo) (Luo et al, 2014). Además, el desarrollo de la enfermedad autoinmune tiroidea también se ha relacionado con otros factores como son las infecciones, el tabaquismo y posiblemente el estrés (Tomer et al, 2009).

En un estudio realizado en Argentina por Harach et al en 2002, también relacionan la suplementación de yodo con aumento de la autoinmunidad tiroidea, pero en este caso los autores indican que sólo afectaría a la población genéticamente predispuesta (Harach et al, 2002).

El mecanismo patogénico por el que el yodo interactúa con el sistema inmune es desconocido en la actualidad, aunque se barajan varias hipótesis (Papanastasiou et al, 2007):

- a) Incremento de la inmunogenicidad de la tiroglobulina altamente yodada.
- b) Efecto tóxico directo del yodo en las células tiroideas.
- c) La estimulación directa de las células inmunes y relacionadas con la inmunidad.

Para evitar dichos efectos sobre el sistema inmune habría que aportar la dosis adecuada de yodo, bien en forma de SY o de suplementos yodados. Por lo que probablemente, nos encontramos más en un problema de “cantidad que de calidad”. La cantidad recomendada de yodo (CDR) diaria depende de la edad del individuo y aparece reflejada en la siguiente tabla:

Etapa de la vida	Ingesta de Yodo al día
Prematuros	> 30 mcg/Kg/día
Niños	
0-5 meses	90 mcg/día
6-12 meses	90 mcg/día

1-3 años	90 mcg/día
4-6 años	90 mcg/día
7-10 años	120 mcg/día
Adultos	150 mcg/día
Mujer embarazada	230 mcg/día
Mujer lactante	260 mcg/día

Tabla 6.5.- Ingesta de yodo diaria recomendada

En nuestro estudio hemos usado dosis de IK de 200 ó de 300 mcg de IK, siendo esta última dosis ligeramente superior a la CDR durante la gestación. Estas son dosis seguras y preventivas en un medio con YD. De hecho, sólo encontramos una prevalencia de TPO positivos en el 4,8% de nuestras embarazadas durante toda la gestación y no hemos encontrado un aumento de la incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune postparto en las mujeres que recibieran suplementos de yodo frente a las no suplementadas. Nuestros resultados muestran una menor prevalencia de TPO positivos con respecto a otros estudios realizados en el norte de España como el publicado por Aguayo y cols, quienes encuentran una prevalencia de TPO(+) del 9,7% en el primer trimestre y 7,5% en el segundo trimestre a partir de una cohorte de 1322 gestantes analizadas (Aguayo et al, 2013). A pesar de ser poblaciones similares, no encontramos motivo por el que las gestantes del norte (País Vasco) tengan un prevalencia mayor, casi el doble, de autoinmunidad tiroidea positiva.

A favor de nuestros resultados, existe una revisión realizada en más de 1500 gestantes que tomaban yoduro potásico a una dosis media de 150 mcg/día en diversos países europeos (Suecia, Suiza, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Italia y Turquía). A pesar de que es una dosis menor a la que nosotros aportamos, no se evidenciaron cambios en la autoinmunidad tiroidea en las mujeres suplementadas (Zimmermann et al, 2004). También apoyaría el uso de yodo otro estudio, que demuestra como dato positivo que los nódulos tiroideos autónomos, que son más frecuentes en

una población con déficit de yodo, van desapareciendo de la población poco a poco, después de la DY ha sido solucionada (Bürge et al, 2010).

Podríamos concluir que la profilaxis mediante el uso de sal yodada se considera la estrategia preventiva más segura para evitar posibles activaciones del sistema inmune tiroideo. No obstante, en nuestro medio el uso de SY es inferior a las recomendaciones de la OMS, por lo que aportar suplementos yódicos a las gestantes con dosis según las CDR, sigue siendo una opción sin riesgos a largo plazo.

6.7. - Volumen tiroideo materno y del recién nacido.

6.7.1.- Volumen tiroideo materno:

En nuestro estudio apreciamos un aumento significativo en el volumen tiroideo a lo largo de la gestación, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en función de la dosis de IK administrada. Estos datos concuerdan con el estudio dirigido por Liesenkotter en Alemania que no encuentra diferencias en el VT entre las mujeres suplementadas con 300 mcg desde el primer trimestre, frente a las no suplementadas (Liesenkotter et al, 1996). Posteriormente, en otro estudio realizado en Dinamarca tampoco se encontraron diferencias entre el VT de las gestantes que tomaron 150 mcg de IK (n=42) frente a las que tomaron placebo (n=24) (Nohr et al, 2000). Nuestro estudio coincide con los resultados de estos dos últimos autores, si bien nosotros teníamos un TM algo mayor: SY (n=38), 200 mcg/día (n=55) y 300 mcg/día (n=38).

Además, es importante destacar que observamos en las gestantes que habían tomado sal yodada desde hacía más de un año previo a la gestación tenían un volumen tiroideo más pequeño al comienzo de la gestación, que las mujeres que no tomaban sal yodada o que habían iniciado su consumo tras conocerse embarazadas y esta diferencia permanecía constante a lo largo de los tres trimestres de gestación. Esto confirma que la suplementación yódica no tiene un efecto inmediato sobre el volumen tiroideo sino que es un efecto a largo plazo. Moleti y cols, en Italia también demuestran cómo sólo el uso

prolongado de SY mejora significativamente la función tiroidea materna y reduce el riesgo de insuficiencia tiroidea y bocio en la gestación, probablemente debido a la normalización de los depósitos intratiroideos de yodo (Moleti et al, 2011).

Respecto al VT materno y la positividad frente a TPO, en nuestro estudio observamos un incremento estadísticamente significativo en el tamaño de la glándula tiroidea en las mujeres con TPO positivos respecto a las que los tenían negativos. En los diferentes trabajos de Glinoeer este autor expone cómo uno de los mecanismos más tempranos de adaptación fisiológica del tiroides al embarazo en situaciones de deficiencia de yodo era un estado de hiperplasia glandular como consecuencia de una estimulación tiroidea excesiva debido a la presencia de TPO (Glinoeer et al, 2006).

Pedersen et al, sí obtuvo diferencias significativas en el VT en función de la dosis administrada, así las gestantes controles sufren un mayor incremento en el VT; el VT aumentaba entre el 16-30% en mujeres que toman placebo (n=28) frente a un incremento de un 3-16% en las gestantes que toman suplementos (n=26) (Pederson et al, 1993). Pero a diferencia de nuestro trabajo, este autor comenzaba a aportar el suplemento a mitad de la gestación aproximadamente (semana 18), de ahí las diferencias encontradas con el nuestro que lo empezábamos a aportar ya en las primeras semanas de gestación.

Otros dos estudios pertenecientes a el metanálisis realizado por Taylor encuentran que los niveles de TG y el VT en los RN son mayores en los hijos de madres no suplementadas (Pedersen et al, 1993; Glinoeer et al, 1995; Norh et al, 2000). Estas diferencias respecto a nuestro estudio pueden deberse a una peor nutrición yódica previa de estas mujeres, que las lleva a tener un efecto beneficioso en cuanto al tamaño tiroideo (Tabla 6.4).

6.7.2.- Volumen tiroideo del RN:

En cuanto a los RN, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el VT entre los hijos de madres suplementadas frente a las no suplementadas. En consonancia a nuestros resultados están los de Köksal y cols, que tampoco observaron diferencias en el VT del recién nacido según las diferentes regiones estudiadas ni tampoco en relación con las condiciones nutricionales de la madre (Köksal et al, 2008).

6.8.- Suplementación yódica y desarrollo neuromotor en la prole.

Las repercusiones fetales y neonatales de la DY en los estadios tempranos del neurodesarrollo es bien conocida desde antiguo en las áreas de endemia bociosa (Lancet, 1974). Sin embargo, en los últimos años se ha conseguido caracterizar de manera detallada la fisiopatología de estas alteraciones neurológicas incluso en situaciones de deficiencia leve-moderada de este nutriente, tanto mediante estudios de experimentación animal que muestran la distorsión en la citoarquitectura del córtex cerebral (De Escobar et al, 2007; Wei et al, 2013), como los más recientes trabajos epidemiológicos procedentes de países desarrollados (Tabla 6.6).

En este sentido, en los últimos años se han publicado nuevos trabajos que muestran de manera prospectiva cómo la deficiencia de yodo durante la gestación determina un espectro variable de alteraciones psicomotoras e intelectuales que aparecen en la edad infantil y/o escolar y ponen de manifiesto aquellas alteraciones de la estructura cerebral que mostraban los estudios experimentales. Por cuestiones prácticas, hemos seleccionado sólo los trabajos publicados en la última década (a partir de 2010) y revisamos los principales aspectos estudiados, así como los resultados obtenidos en cada una de las cohortes estudiadas.

Al analizar los valores de T4L en las embarazadas de nuestra área de salud antes de la décima semana de gestación encontramos unos niveles plasmáticos muy bajos, cuya media coincide con el límite inferior de la

normalidad de nuestro laboratorio de referencia. Este hecho implicaría, que casi la mitad (42,5%) de las gestantes estudiadas presentaban hipotiroxinemia en el primer trimestre, y que existiría un potencial compromiso del desarrollo cerebral en una etapa crucial para el embrión, tal y como apuntan Ghassabian et al, 2014, quienes encuentran que los hijos de madres con hipotiroxinemia durante el embarazo presentan 4,3 puntos de CI más bajo que los hijos de madres con función tiroidea normal.

Tabla 6.6.- Repercusiones cognitivas en la descendencia de la deficiencia de yodo durante la gestación. Estudios prospectivos publicados.

Estudio	Sujetos	Variables estudiadas	Test empleado	Resultados
Henrichs et al. (2011) Holanda	3659 madres y sus hijos a los 18 meses y a los 30 meses de edad	Expresión verbal y no verbal	Escala MacArthur (18 meses) Entrevista e informe de padres (30 meses)	La hipotiroxinemia leve se relacionó con un retraso en la expresión del lenguaje a los 18 y 30 meses. La hipotiroxinemia severa es un factor de riesgo para retraso del lenguaje a los 18 y 30 meses y un factor de riesgo de retraso cognitivo no-verbal a los 30 meses.
Costeira et al. (2012) Portugal	86 mujeres embarazadas y sus hijos a los 12,18 y 24 meses de edad.	Desarrollo cognitivo y psicomotor	Bayley	A los 18 y 24 meses, los hijos de hipotiroxinémicas tenían menor puntuación en el Índice de desarrollo psicomotor (IDP). Las mujeres con T4 inferior al percentil 25 tenían hijos con 2 veces más riesgo de retraso en el desarrollo.

Suárez-Rodríguez et al (2012) España	147 mujeres embarazadas y sus hijos a los 3 y 5 años de edad.	Desarrollo cognitivo y psicomotor	Escala MacCarthy (MSCA)	La hipotiroxinemia en semana 37 de gestación se correlaciona con puntuaciones más bajas en el índice cognitivo general o en la manipulación.
Craig et al (2012) EE.UU.	99 gestantes hipotiroxinémicas fueron comparadas con 99 gestantes eutiroides y los 198 hijos a la edad de 2 años.	Desarrollo cognitivo y psicomotor	Bayley	Los hijos de madres hipotiroxinémicas puntuaron menos en las escalas cognitiva y motora, pero no alcanzó este dato significación estadística.
Van Mil et al (2012) Holanda	1156 mujeres embarazadas y 692 hijos a los 4 años de edad.	Registro de conducta y función ejecutiva.	BRIEF-P	La baja concentración de yodo en la orina materna se correlaciona con una peor función ejecutiva en los hijos (inhibición, memoria del trabajo)
Hynes et al (2013) Australia	228 embarazadas y sus hijos a la edad de 9 años.	Capacidad cognitiva	Test Wechsler de inteligencia	Los hijos de madres con yodurias <math>< 150\mu\text{g/L}</math> tenían una reducción del 10% en deletrear, 7,6% en gramática y 5,7% en literatura. Tras ajuste por condiciones socioeconómicas, las diferencias al deletrear se mantenían.
Finken et al, (2013) Holanda	La cohorte Ámsterdam: 1765 gestantes y sus hijos entre 5 y 6 años de edad	Función cognitiva	Ámsterdam Neuro-psychological Tasks	La hipotiroxinemia materna se correlacionó con una menor velocidad de respuesta en tareas de respuesta simple y descenso en la estabilidad de la velocidad de respuesta.

Bath et al. (2013) Reino Unido	Estudio ALPSAC 1040 gestantes y sus hijos a los 8 años de edad	Cociente intelectual (IQ)	Test Wechsler de inteligencia	Los hijos de madres con yodurias < 150 µg/L tenían puntuaciones más bajas en cociente intelectual (CI) verbal, lectura y comprensión lectora. Las puntuaciones eran peores en los de madres con yodurias < 50 µg/L.
-----------------------------------	---	---------------------------------	-------------------------------------	--

Las experiencias de suplementación con IK en mujeres embarazadas han mostrado resultados dispares, que junto con las diferencias de diseño, variables de resultado, etc.... dificultan el establecer recomendaciones concluyentes. Estas discrepancias pueden estar relacionadas por la diferente situación yódica de los distintos sujetos estudiados que pueden provocar que no se obtengan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control frente a los suplementados o que estas diferencias sólo sean manifiestas cuando el nivel de yoduria es más bajo (Angermayr, 2004).

En nuestro estudio, cuando correlacionamos las yodurias de las gestantes no encontramos diferencias en ninguna de las escalas ni índices motores ni psicomotores del niño, a diferencia de lo aportado en la bibliografía tanto por Bath et al 2013, como por los trabajos de Hynes 2013 que correlacionaban yodurias inferiores de 150 mcg/L con peores puntuaciones en el test de Wechsler de inteligencia.

Velasco et al 2009, compararon el desarrollo cognitivo y psicomotor de 133 lactantes (niños de 3 a 18 meses) nacidos de madres que habían recibido 300 mg de yodo a partir del primer trimestre del embarazo con el de 61 niños de la misma edad cuyas madres no habían recibido suplementos de yodo. El resultado más relevante de este estudio es que los primeros tuvieron un resultado psicomotor más favorable que los nacidos de madres que no fueron tratadas.

Del mismo modo, Berbel et al 2009, mostraron que el cociente de desarrollo medio en los niños nacidos de madres suplementadas con una dosis diaria de

200 mcg de yoduro de potasio durante la 4^a-6^a semana de gestación fue significativamente más alto que el registrado para los bebés nacidos de madres que habían recibido suplementos de yodo en semanas posteriores de la gestación. La conclusión de los autores fue que la demora en la administración de suplementos de yodo durante la gestación, aumenta el riesgo de retraso del desarrollo neurológico en la progeñie.

En los 4 últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas sobre el uso de suplementos de IK durante el embarazo con conclusiones finales bastante imprecisas (Tabla 6.7):

Tabla 6.7.- Revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados sobre el uso de suplementos de yodo

Autor	Estudios analizados	Conclusiones
Skeaff et al 2011	Incluye 8 estudios de suplementación con IK en gestantes, sólo 2 estudian el desarrollo cognitivo en los niños.	Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para dilucidar si la suplementación con IK mejora el neuro-desarrollo en áreas de deficiencia leve-moderada.
Trumpf et al 2013	Analiza 5 estudios de yododeficiencia leve o suplementación con IK y el desarrollo cognitivo en niños.	Está apareciendo una débil evidencia de que la suplementación con IK desde el primer trimestre y hasta el final de la gestación, incluso en gestantes con deficiencia leve-moderada de yodo, es beneficiosa para el desarrollo neurocognitivo.

Bougma et al 2013	Analizan 24 estudios de entre 665 seleccionados publicados entre 1980-2001	En los estudios aleatorizados y no aleatorizados, los hijos nacidos de madres suplementadas con yodo frente a los de las madres no suplementadas muestran 7,4 puntos de diferencia; y en los estudios de cohorte la diferencia llega a ser de 7,8 puntos a favor de los hijos de madres SY frente a los de no SY.
Zhou et al 2013	Revisan 8 estudios aleatorizados de los cuales sólo 2 incluyen resultados de crecimiento y desarrollo en los niños.	Existe una falta de calidad en la evidencia del efecto de la suplementación prenatal o periconcepcional con yodo sobre el crecimiento y la función cognitiva de los niños.
Taylor et al 2014	Analizan 9 ensayos clínicos y 8 estudios observacionales.	La suplementación con yodo mejora variable tiroideas maternas (reduce el volumen tiroideo y la tiroglobulina), y puede beneficiar aspectos de la función cognitiva en escolares. Se necesitan grandes estudios prospectivos para clarificar estos hallazgos.

El principal objetivo del presente estudio era conocer la implicación del tratamiento profiláctico con diferentes dosis de yoduro potásico y/o sal yodada a mujeres gestantes sanas en el desarrollo neuromotor de la prole.

En los resultados del mismo no hemos encontrado diferencias significativas en ninguno de los test aplicados aunque fue llamativo que encontramos una tendencia a dar mejores puntuaciones en los hijos de madres suplementadas con sal yodada o 300 mcg/d de IK frente a las que tomaban 200 mcg/d de IK algo que, por el momento, no hemos podido explicar.

Las escalas motoras y psicomotoras realizadas a los niños de nuestro estudio se ajustaron por la edad del recién nacido, para evitar que ésta fuera un factor de confusión a la hora de obtener resultados.

En cualquier caso, los resultados sobre el desarrollo neurointelectual de la prole en nuestro estudio no se ve influenciada por el tipo de suplementación yódica a las mujeres gestantes y es posible que sea debido a que el nivel de nutrición yódica de nuestra población, si bien no es el óptimo y el recomendado por la OMS, es mejor que el de otras poblaciones estudiadas.

6.9.- Debilidades y fortalezas del estudio

Teniendo en cuenta que nuestro estudio presentaba ciertas limitaciones:

1.- Es posible que algunas mujeres no cumplieran rigurosamente las recomendaciones sobre la toma de sal yodada o sobre la prescripción de suplementos farmacológicos de yoduro potásico. Sin embargo, los resultados de la yoduria en cada grupo fueron coherentes con lo esperado.

2.- Por otro lado, es posible que en algunas estratificaciones el tamaño muestral no fuera suficiente para garantizar la ausencia de un error tipo 2 o alfa.

3.- En nuestro trabajo se parte de un estado de nutrición yódica en condiciones basales muy superior al de estudios previos (la mediana de yoduria ha sido 105,85 µg/L).

Pero debemos destacar que el estudio tiene también fortalezas:

1.- Diseño del estudio: se trata de un estudio randomizado en el que las características de las participantes son muy similares en los 3 grupos de tratamiento. La randomización favoreció la reducción de los sesgos y añadió potencia estadística a los resultados obtenidos, incluso en los casos en que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

2.- Características de la muestra: la homogeneidad de la muestra en cuanto a la raza, ya que en algunos estudios se encontraron variaciones en los valores hormonales según la misma (Korevaar et al, 2013; Rebagliato et al, 2010). En nuestro estudio todas las gestantes fueron de raza blanca. Por otro lado, casi todas tenían un nivel cultural similar. Estudios recientes advierten que las disparidades sociodemográficas en la población gestante podrían condicionar de manera negativa el acceso al yodo en la dieta (Mallard et al, 2013).

3.- Además, la nutrición yódica podría verse afectada por el consumo de

complejos multivitamínicos que contuvieran yodo (Leung et al, 2009). En nuestro estudio, a las mujeres se les administró suplementos farmacológicos con yoduro potásico, asociado solo a ácido fólico, pero no a polivitamínicos enriquecidos en yodo.

Estudios previos han mostrado como la utilización de polivitamínicos enriquecidos en yodo no se asociaba claramente con la yoduria esperada (Murcia et al, 2011) (García-Fuentes et al, 2008).

4.- Comparación sal yodada frente a IK: El estudio comparativo de ambas medidas preventivas actualmente vigentes se realizó a través de un ensayo clínico aleatorizado lo que permitió analizar con bastante fiabilidad los resultados terapéuticos de cada grupo.

Este es el primer estudio de intervención sobre suplementación que investiga el efecto del consumo de sal yodada como vehículo de yodación, no sólo en la mujer gestante sino también en su descendencia. Hasta ahora, la única comparación entre sal yodada y yoduro potásico se había realizado en un estudio observacional de cohortes en el que sólo se estudió el efecto de ambas medidas sobre la función tiroidea de la gestante (Moleti et al, 2011). Por todo ello, el presente trabajo aporta un resultado “menor” desde un punto de vista estadístico al no encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados. Sin embargo, la conclusión final de nuestro trabajo tiene un enorme interés preventivo ya que demuestra por primera vez en la literatura cómo el consumo regular de sal yodada es tan eficaz como los suplementos farmacológicos de IK en la consecución de un estado nutricional yódico óptimo en la mujer gestante y puede favorecer un adecuado neurodesarrollo del recién nacido.

7.- CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

- 1.- La nutrición yódica en gestantes de nuestra área de salud no se adecua a las recomendaciones de la OMS.
- 2.- El consumo de SY en nuestra población está por debajo de las recomendaciones de la OMS.
- 3.- La yoduria (nutrición yódica) aumenta según se aumente la dosis de yodo.
- 4.- Administrar 200 o 300 mcg Yoduro potásico durante la gestación no modifica los valores de T4-L ni de TSH.
- 5.- Las modificaciones en la función tiroidea materna no se correlacionan con la ingesta previa al embarazo de sal yodada, aunque ésta sí modifica el VT durante segundo y tercer trimestre de gestación.
- 6.- La presencia de AntiTPO positivos conlleva a TSH más elevadas durante el primer trimestre de gestación y a mayor VT en la gestante en cualquier trimestre de gestación.
- 7.- En cuanto a los TSI positivos no existen diferencias significativas en la función tiroidea en cualquier trimestre de gestación.
- 8.- La suplementación yódica durante el embarazo no modifica el VT con respecto a la no suplementación si bien puede tener un efecto beneficioso en los hijos.
- 9.- La maduración neurocognitiva de los niños al año de edad no se ha asociado con la ingesta de yodo ni con los valores de T4L maternos.
- 10.- En nuestro hospital el punto de corte para definir HSC en gestantes en el primer trimestre es 4,2 mcg/UI.
- 11.- La correlación positiva encontrada entre la yoduria en el tercer trimestre y los niveles de TSH en el cordón necesita ser investigada en profundidad.
- 12.- Mantener la recomendación de promover el consumo de sal yodada en toda la población, así como establecer sistemas de control de yodación de la leche y derivados para asegurar la suplementación de yodo durante la gestación.

8.- BIBLIOGRAFÍA

8.- BIBLIOGRAFÍA:

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro Green. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *A Clin Endocrinol Metab*. 2007;92 (Suppl):51-47.

Aguayo A, Grau G, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Martul P, Castaño L, Rica I. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the North of Spain. *J Trace Elem Med Biol*. 2013;27(4):302-6.

Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004;15;351(3):241-249.

Alida Melse-Boonstra, Ian Mackenzie. Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review. *Nutr Res Rev*. 2013;12:1-8.

Amiel-Thyson C. *Neurología perinatal*. Ediciones Masson; Barcelona, 2001.

Amouzegar A, Ainy E, Khazan M, Mehran L, Hedayati M, Azizi F. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy. *Horm metab Res*. 2014;46:206-10.

Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (3): 1068- 1072.

Anderson GW. Thyroid hormones and the brain. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 1-17.

Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012;142:744–750.

Angermayr L, Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003819.

Angermayr L, Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children (Review) The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2009, Issue 1.

Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, et al. Comparison of two different doses of iodine in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:29-34.

Arena J, Ares S. Déficit de yodo en España: ingesta circunstancialmente suficiente pero sin una estrategia explícita de salud pública que garantice su sostenibilidad. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72:

297-331.

Arena J. Yodo y Salud en el siglo XXI. Editorial European Pharmaceutical Law Group. Madrid. 2005
Pág 15-26.

Ares S, Escobar del Rey F, Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82;1704-12.

Ares S, Escobar-Morreale H, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R. Thyroid hormone metabolism of premature infants and their neurodevelopment. 2003;23;85-89.

Ares S, Quero J, de Escobar GM. Iodine balance, iatrogenic excess, and thyroid dysfunction in premature newborns. *Semin Perinatal*. 2008;32(6):407-12.

Arrizabalaga JJ, Larrañaga N, Espada M, Amiano P, Bidaurrazaga J, Latorre K. Evolución del estado de nutrición de yodo en los escolares de la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(8):474-84.

Arthur JR. Functional indicators of iodine and selenium status. *Proc Nutr Soc* 1999;58:507-12

Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd Ed. WHO, Geneva, 2007.

Ausó E, Lavado-Austric R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P, et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function and beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004;145 (9);4037-47.

Azizi F, Hosseini MS, Amouzegar A, Tohidi M, Aeini E. Estado del tiroides en una zona suficiente de yodo. *J Endocrinol Invest*. 2010; 15(2);32-39.

Bader N, Möller U, Leiterer M, Franke K, Jahreis G. Pilot study: tendency of increasing iodine content in human milk and cow's milk. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(1):8-12.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devoix B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:113-126.

Bath SC, Button S, Rayman MP. Availability of iodised tablet salt in the UK- is it likely to influence population iodine intake. *Public Health Nutr* 2014; 17(2): 450-4.

Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant woman on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal study of parents and children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 27;382(9889):331-7.

Beard R. El nacimiento de la inteligencia en el niño. Madrid: Aguilar;1969:16:2-23.

Beckers C, Ermans A, De Nayer P, Delange F, Glinoe D, Bourdoux P. Status of iodine nutrition and thyroid function in Belgium. In: Delange F, Dunn JT, Glinoe D. Iodine deficiency in Europe: A Continuing Concern. NATO ASI series 1992: 241; 359-362.

Benotti J, Benotti N, Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. Clin Chem 1963;9:408-416.

Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestacion: the importance of early iodine supplementation. Thyroid. 2009; 19:511-9

Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. Trends Endocrinol Metab. 2009 Nov;18(9):338-343.

Berghout A, Wiersinga WM. Thyroid size and thyroid function during pregnancy. IDD Newsletter, 1998;12(14):23-34.

Bernal J. The significance of thyroid hormone transporters in the brain. Endocrinology. 2005;146:1698-700.

Bleichrodt N, Born M. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. The damaged brain of iodine deficiency. New York: Cognizant Communication; 1994 (123);23:195-200.

Bleichrodt N, Drenth PJ, Querido A. Effects of iodine deficiency on mental and psychomotor abilities. Am J Phys Anthropol. 1980;53(1):55-67.

Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, Faber J, Juul A, Larsen T, Precht DH. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. Eur J Endocrinol. 2013; 27;170(2):329-39.

Boake C. From Binet-Simon to the Wechsler-Bellevue: tracing the history of intelligence testing. J Clin Exp Neuropsychol. 2002;24(3):383-405

Borak J. Adequacy of iodine nutrition in the United States. Conn Med. 2005; 69(2):73-7.

Bonogiglio D, Catalano S, Perri A, Baldini MP, Marsico S, Tagarelli A, Conforti D, Guido R, Andó S. Beneficial effects of iodized salt prophylaxis on thyroid volume in an iodine deficient area of southern Italy. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;71(1) :124-9.

Bougman K, Aboud FE, Harding KB, Marquis GS. Iodine and mental development of children 5 years old and under: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2013; 22;5(4):1384-416.

Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF, Eastman CJ, Morris J, Collins J, Jupp JJ, Jin CE, Wang ZH, You CY. A comparative study of neurological and myxedematous endemic cretinism in western China. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(6):1262-71.

Boyages SC, Halpern JP. Endemic cretinism: toward a unifying hypothesis. *Thyroid.* 1993;3(1):59-69.

Boyages SC, Medeiros-Neto G. Pathogenesis of myxedematous endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1671-4.

Bocos-Terraz J, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero- Flores JL, Álvarez Lahuerta R. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes* 2009; 2(89):237-9.

Brent GA. Función tiroidea materna: interpretación de pruebas de función tiroidea en el embarazo. *Clin Obstet Ginecol (Ed. Español)*, 1997;40:3-15.

Brunn J, Block U, Ruf J, Bos I, Kunze WP, Scriba PC, Volumetrie der childrösen lappen mittels real-timesonographie. *Desushe Medezinische Wochenschrift* 1981;7(106):1338-1340,.

Buhling KJ, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(3):173-80.

Buimer M, Van Wassenaer AG, Ganzevoort W, Wolf H, Bleker OP, Kok JH. Transient hypothyroxinemia in severe hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):973-979.

Bürgi H. Iodine Excess. *Best pract Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):107-15.

Burrow GN Editorial: thyroid status in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71(8):274-275.

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994; 331:1072-78.

Caldwell KL, Pan Y, Mortensen ME, Makhmudov A, Merrill L, Moyer J. Iodine status in pregnant women in the National Children's Study and in U.S. women (15-44 years). *National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010. Thyroid.* 2013;23(8):927-37.

Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:68-77.

Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, Ma T, Amette K, DeLong N, DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1994;29;331(26):1739-44.

Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:239-45.

Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, Masciulli MP, Rossi G, Moretti C, D'Armiento M, Ulisse S. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology* 1999; 140 (4): 1783–1788.

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, Luthy D, Gross S, Bianchi DW, D'Alton ME. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetric Gynecol.* 2008 Jul;112(1):85-92.

Clifton VL, Hodyl NA, Fogarty PA, Torpy DJ, Roberts R, Nettelbeck T, Ma G, Hetzel B. The impact of iodine supplementation and bread fortification on urinary iodine concentrations in a mildly iodine deficient population of pregnant women in South Australia. *Nutr J.* 2013 Mar 15;12:32-36.

Compemtré B, Janeaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale de Escobar G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; (23)77:1719-1722.

Cordero JF, Do A, Berry RJ. Review of interventions for the prevention and control of folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29 (2 Suppl):S188-195.

Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T. Guía Clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:44-52.

Costeira MJ, Oliveira P, Correia Santos N, Ares S, Sánchez Rico B, Morreale de Escobar G, Almeida J. Psicomotor Development of children from a iodine deficient region. 2011(159), 447-453.

Costeira MJ, Pedro Oliveira, Susana Ares, Gabriella Monrreale de Escobar, Joana A Palha. Iodine Status of Pregnant and Their Progeny in the Minho Region of Portugal. *Thyroid.* 2008 (18) Number 00.

Council of Children with disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee and Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: An algorithm for developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics* 2006;118: 405-420.

Craig Wendy Y, Walter C Allan, Edward M. Kloza, Andrea J. Pulkkinen, Susan Waisbren, Daniel I Spralt, Glenn E Palomki, Haddow James E. Mid Gestational and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2012, 97(1):22-28.

Chan SS, Hams G, Wiley V, Wilcken B, McElduff A. Postpartum maternal iodine status and the relationship to neonatal thyroid function. *Thyroid* 2003, 13:873-876.

Chaouki ML, Maoui R, Benmiloud M. Comparative study of neurological and myxoedematous cretinism associated with severe iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Apr;28(4):399-408.

Chiovato L, Vitti P, Bendinelli G, Santini F, Fiore E, Tonacchera M, Mammoli C, Capaccioli A, Venturi S, Pretell E, Pinchera A. Humoral thyroid autoimmunity is not involved in the pathogenesis of myxedematous endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(5):1509-14.

Choi K, Ordorica J. Commentary on "Concurrent Validity of the TIM and the Bayley III Scales at 6 weeks correctaed Age". *Pediatr Phy Ther*. 2013;25(4):401-56.

Danijela Ristic-Medic, Zlata Piskackova, Lee Hooper, Jiri Ruprich, Amélie Casgrain, Kate Ashton, Mirjana Pavlovic, Maria Glibetic. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic reviews. *The Am Journal of Clinical Nutrition*. 2009; 89: 2052-2068.

Das S, Bhansali A, Dutta P, Aggarwal A, Bansal MP, Garg D, Ravikiran M, Walia R, Upreti V, Ramakrishnan S, Sachdeva N, Bhadada SK. Persistence of goitre in the post-iodization phase: micronutrient deficiency or thyroid autoimmunity? *Indian J Med Res*. 2011 Jan;133:103-9.

Dashe JS, Casey BM, Wells CE, McIntire DD, Byrd EW, Leverno KJ. Thyroid stimulating hormone in singleton and twin pregnancy: important of gestational age-specific reference ranges. *Obstet Gynecol*. 2005; 106:753-7.

De Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007 Dec;10(12A):1554-70.

De Santiago J, Pastor J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Deficiencia de yodo y función tiroidea de la embarazada. *Endocrinología* 1999;46 (Supl 1):7.

Delange F, Bastani S, Benmiloud M. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques. En Dunn JT, Pretel EA, Daza Ch, Viteri EF, editores. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency*. Washintong DC: WHO Sci. Pub 502, 1986; 373-376.

Delange F, Eastman C, Hostalek U, Butz S, Smyth P. The story of the Thyroid Mobil. *Thyroid International*. 2007; 77:217-220.

Delange F, Hetzel B. The iodine deficiency disorders. Chapter 20. Updated July 29, 2006. Disponible en <http://www.thyroidmanager.org/Chapter20/20-frame.htm>.

Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77: 217- 220.

Delange F., Lecomte P. Iodine Supplementation: benefits outweigh riks. *Drug saf*. 2000;22:89-95.

Delangue F, Bnjerer G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, Podoba J, Simesku M, Szybinski Z, Vertongen F, Vitti P, Wiersinga W, Zanrazil V. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standarization of values for assessment of iodine deficiency. *European J of Endocrinology* 1997; 136:180-187.

Delgado E, Díaz-Cadóniga F, Tartón T, Bobis M, Valdés M y Méndez A. Erradicación de los trastornos por deficiencia de yodo en Asturias (España): 18 años de yodoprofilaxis con sal. *Endocrinol Nutr* 2004;51(9):492-6.

DeLong G, Standbury J, Fierro-Benitez R. Neurological signs in congenital Iodine Deficiency Disorders (Endemic cretinism). *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 317-324.

Demers L, Spencer C. Laboratory medicine practice guidelines: laboratories support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:1-126.

Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Encuesta de Nutrición 2005. Hábitos alimentarios y estado de salud de la población vasca de 4 a 18 años. 2006.

Díaz-Cardóniga F, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:14-25.

Dillon J, Milliez J. Reproductive failure in women living in iodine deficient areas of West Africa. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. May 2000;32(107), 631-636.

Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, López-Ojeda J, Pacheco M, Garriga M, García-Fuentes E, González Romero S, C-Soriguer Escofet F. Deficiencia de yodo y función tiroidea en mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)*. 2004 Apr 3;122(12):449-53.

Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S; Working Group on Disorders Related to Iodine Deficiency and Thyroid Dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr*. 2014 Jan;61(1):27-34.

Dorea JG Iodine nutrition and breast feeding. *J Trace Elem Med Biol* 2002;16 (2):207-220.

Drotar D, Stancin T, Dworkin P, Sices L, Wood S. Selecting developmental surveillance and screening tools. *Pediatr Rev*. 2008 Oct;29(10):52-8.

Dumont JE, Ermans A, Bastenie PA. Thyroid function in a goiter endemic. Hypothyroidism and endemic cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23(3):325-335.

Elosua Oliden P. Sobre la validez de los tests. *Psicothema* 2003; 15(2): 315-321.

Eltom A, Eltom M, Idris M, Gebre-Medhin M. Thyroid function in the newborn in relation to maternal thyroid status during labour in a mild iodine deficiency endemic area in Sudan. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Oct;55(4):485-90.

Emerson CH. Circulating thyroid stimulating hormones; why, when, and what to measure. *Thyroid*. 2009;19(1):1-3.

Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología* 1998; 45(1):17-38.

Escobar del Rey F. Nuevos estudios sobre deficiencia del yodo en España. *Endocrinología* 1993; 40(2): 205-21.

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;29-76.

Escobar Rey F, Morreale de Escobar G, Iodine deficiency in Spain: A continuig concern. *Endocrinología*. 1992; 39:6:171.

Fadeyev V, Lesnikova S, Melnichenko G. Prevalence of thyroid disorders in pregnant women with mild iodine deficiency. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Oct ;17(5):413-18.

Fanni Päckilä, Tuija Männistö, Heljä-arja Surcel, Aimo Ruokonen, Aini Bloigu, Anneli Pouta, Anna-Liisa Hartikainen, Marja Vääräsmäki, Marjo-Riitta Järvelin and Eila Suvanto. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Thyroid Function of Her Child in Adolescence. *JCEM* 2013;98 (3): 965-8.

Farreras-Rozman. (2008) *Medicina Interna*. Editorial Elsevier España. 16ª Edición. 2008.

Fernández Soto M, Jovanovic LG, González Jiménez A, Lobón Fernández JA, Escobar Jiménez F, Navarrete López Cozar L, Barredo-Acedo F, Campos Pastor MM, López Medina JA. Thyroid function during pregnancy and the postpartum period: iodine metabolism and disease states. *Endocrine Practice* 1998; 4:98-101.

Ferreiro Aláez L, Escobar del Rey F. 100 años de literatura sobre el bocio endémico en España. *Endocrinología*. 1987;34 Supl 2:10-24.

Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007 Jun;4(4):317-28.

Freire C, Ramos R, Amaya E, Fernández MF, Santiago-Fernández P, López-Espinosa MJ, Arrebola JP, Olea N. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol*. 2010 Dec;163(6):901-9.

Galofré Ferrater J, Corrales Hernández J, Pérez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez Pérez A et al. Guía Clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:85-91.

Galofré JC, Davies TF. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Endocrinol Nutr* 2007;54:535-46.

Ganong WF. Fisiología Médica. Editorial Manual Moderno. 20ª Edición. 2006.

García Fuentes E, Domínguez I, Reviego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, López Ojeda J, Pacheco M, Garriga MJ, González Romero S, Soriguer Escofet F. Yodo y Embarazo: resultados de un estudio en una población de mujeres sanas del sudeste andaluz. *Progr Diag Trat Prenat* 2005; 17:118-122.

García Fuentes E, Soriguer F, Reviriego S, Domínguez I, Coronas I, Carrasco R, et al. Volumen tiroideo y eliminación de yodo en el embarazo normal de mujeres de Málaga. *Endocrinol Nutr* 2003;50(Supl 2).

García García E, Vazquez López MA, García Fuentes E, Rodríguez Sánchez I, Muñoz FJ, Bonillo Perales A, Soriguer F. Iodine Intake and prevalence of thyroid autoimmunity and autoimmune thyroiditis in children and adolescents aged between 1 and 16 years old. *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 387-392.

García de Gadiana R, González Morales M, Martín Ondarza González MC, Martín García E, Martínez Uriarte J, Blázquez Abellán A, et al. Valoración de la función tiroidea durante la gestación: intervalos de referencia de tirotropina y tiroxina no unida a proteína durante el primer trimestre. *Endocrinol Nutr*, 2010; 57:290-5.

García Mayor RV, Ríos M, Fluiters E, Ménde LF, García Mayor EG, Andrade A. Effect of iodine supplementation in a pediatric population with mild iodine deficiency. *Thyroid*. 1999;9:1089-93.

García-Fuentes E, Gallo M, García L, Prieto S, Alcaide-Torres J, Santiago P, Velasco I, Soriguer F. Amniotic fluid iodine concentrations do not vary in pregnant women with varying iodine intake. *Br J Nutr*. 2008 Jun;99(6):1178-81.

Gharib H, Tuttle RM, Baskin J, Fish, Singer P, McDermott. Consensus Statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2005, 90 (1): 581-585.

Ghassabian A, Bongers-Shokking JJ, Henrichs J, Jaddoe VW, Visser TJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hooijkaas H, Steegers EA, Hofman A, Verhulst FC, Van der Ende J, de Rijke YB, Tiemeier H. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study. *Pediatr Res*. 2011 May; 69 (5Pt 1) 454-9.

Ghassabian A, El Marroun H, Peeters R, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H, White T. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: Nonverbal IQ and brain morphology in school age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar 31;jc20134281.

Gibson RS. Principles of nutritional assessment. 2nd edition. New York, NY: Oxford University Press, 2005.

Girelli ME, Coin P, Mian C, Nacamulli D, Zambonin L, Piccolo M, Vianello-Dri A, Gottardo F, Busnardo B. Milk represents an important source of iodine in schoolchildren of the Veneto region, Italy. *J Endocrinol Invest*. 2004 Sep;27(8):709-13.

Glascoe FP. Screening for developmental and behavioral problems. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(3):173-179.

Gliouer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10: 871- 877.

Gliouer D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (1): 197-204.

Gliouer D, Rodrigo Moreno Reyes, Herman Van Oyen. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. July 2011, 2013; 12(3):39-49.

Gliouer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18 (3): 404-433.

Gliouer D. What happens to the normal thyroid during pregnancy. *Thyroid* 1999;9:631-635.

Gliouer D. Iodine nutrition requirements during pregnancy. *Thyroid*. 2006 Oct;16(10):947-8.

González Mateo MC, Marta Fernández Fernández, Vega Valdazo Revenga, Luis García Menéndez, Alberto Díez Hernández ,Rosario Rodríguez Rodríguez. Valoración del estado de nutrición yódica y niveles de tiroxinemia en mujeres embarazadas de diferentes áreas geográficas de Castilla y León. *Endocrinología y nutrición*. 2011;(58) 08:36-42.

González-Mateo MC, Fernández M, Díez A, Delgado M, García L, Díaz-Cadorniga FJ. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona del Bierzo. *Endocrinol Nutr* 2002; 49(9): 289-292.

Grassi G, Balsamo A, Ansaldo C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2001 Oct;15(5):389-396.

Grupo para el estudio de la yodo-deficiencia de la Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. Deficiencia de yodo en gestantes de la comunidad Gallega. Servicio de Endocrinología. *Endocrinología* 2001;48(Supl 2):62.

Gunnarsdottir I, Lisbeth Dahl. Iodine intake in human nutrition systematic literature review. *Food & Nutrition Research* 2012, 56.

Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk for Fetal Aneuploidy Research Consortium. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3341-7.

Haddow JE, Knight GE, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen* (2004) 11:170-174.

Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CJ, Morris JGL. The neurology of endemic cretinism. *Brain* 1991; 114: 825-841.

Hannan MA, Faraji B, Tanguma J, Longoria N, Rodriguez RC. Maternal Milk Concentration of Zinc, Iron, Selenium, and Iodine and Its Relationship to Dietary Intakes. *Biol Trace Elem Res.* 2009 Jan; 127 (1): 6-15.

Harach HR, Escalante DA, Day ES. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol.* 2002;13:175-81.

Henrichs J, Akhar G, Ghassabian A, Robin P. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: How and why? *Clinical Endocrinology* (2013):79;152-162.

Hetzel BS, Chavadej J, Potter BJ. The brain in iodine deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1988 Mar-Apr;14(2):93-104.

Hetzel BS. Commentary: a new dimension studies in schoolchildren. *Int J Epidemiol.* 2012 Jun;41(3):604-5.

Hetzel BS. The development of a global program for the elimination of brain damage due to iodine deficiency. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(2):164-70.

Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-David F. Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice área assessed during the second part of pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009 Sep; 70(4):218-24.

Hossein Ghorbani Behrooz, Maryam Tohidi, Yadollah Mehrabi, Ebrahim Ghorbani Behrooz, Mehdi Tehranidoost, Fereidoun Azizi. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring. *Thyroid* 2011; 10: 1143-47.

Hynes KL, Otahal P, May I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9 years follow up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 May; 98(5):1954-62.

Ibraim M, Sinn J, Mc Guire W. Suplementos de yodo par a la prevención de la mortalidad y los resultados adversos del desarrollo neurológico en neonatos prematuros. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley Sons, Ltd.)

Iodized oil during pregnancy. Safe use to prevent iodine deficiency pregnant women. *Bull WHO* 1996;74:1-3.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, Mc Quay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996 17 1-12.

Jayaraman M, Verma A, Harikumar KV, Ugale M, Modi K. Pregnancy outcomes with thyroxine replacement for subclinical hypothyroidism: Role of Thyroid autoimmunity. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Mar;17(2):294-7.

Jolín T, Escobar del Rey F. Evaluation of iodine/creatinine ratios of casual urine samples as indices of daily urinary iodine output during field studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965;25:540-2.

Kasatkine, E, Samsonoma L, IvankhnenkoV, Ibragimova G, Rya Bikh A, Naumenko L, Evdokimova A. Gestational hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol and Metab* 85:3975-3987, 2000.

Kasper, Braunwald. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 16a Edición. 2005.

Khoury MJ, Becerra JE, D'Almada PJ. Maternal thyroid disease and risk of birth defects in offspring: a population-based case-control study. *Pediatric Perinat Epidemiol* 1989 Oct; 3 (4): 402-420.

Kinken JJ, Martijn, Manon Van Eijdsden, Eva M. Loomans, Tanja G, Joost Rotteweel. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5 to 6 years old offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1417-1426, 2013.

Koibuchi N, Liu Y, Fukuda H, Takeshita A, Yen PM, Chin W. Chin ROR augments thyroid hormone receptor mediated transcriptional activation. *Endocrinology.* 1999;140:1356-64.

Köksal N, Aktürk B, Saglam H, Yazici Z, Cetinkaya M. Reference values for neonatal thyroid volumes in a moderately iodine-deficient area. *J Endocrinol Invest.* 2008 Jul;31(7):642-6.

Kopp PA. Reduce, recycle, reuse: iodothyrosine deiodinase in thyroid iodide metabolism. *N Engl J Med* 2008; 358 (17): 1856-1859.

Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31:702-55.

Kumar A, Ghosh BK, Murthy NS. Maternal thyroid hormonal status in preeclampsia. *Indian J Med Sci.* 2005 Feb; 59(2):57-63.

Kung A, Chau M, Lao T, Tam S, Low L. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 82:2840-3.

Kut A, Gürsoy A, Senbayram S, Bayraktar N, Budakoglu II, Akgün HS. La ingesta de yodo sigue siendo insuficiente ocho años después de la yodación obligatoria de la sal en Turquía. *Endocrinol Invest.* 2010 Jul-Aug; 33 (7): 461-4.

Larry Jameson, Weetman A. Trastornos de la glándula tiroides. Harrison. McGraw Hill Interamericana. 16ª Ed.2006. Pág.71-113.

Lata K, Dutta P, SridharS, Rohilla M, Srinivasan A, Prasad GR, Bhansali A. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect* 2013 Jun 22;2(2).

Laurberg P, Andersen S, Bjarnadóttir RI, Carlé A, Hreidarsson AB, Knudsen N, Ovesen L, Pedersen IB, Rasmussen LB. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and Young infants-complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutr* 2007, 10:1547-1552.

Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function test. *Clin Endocrinol* 2013. Sep;79(3):279-304.

Lavado-Austric R, Ausó E, García Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogénesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111:1073-82.

Lazarus JH, Smyth PPA. Iodine deficiency in the UK and Ireland. *Lancet* 2008; 372: 888.

Legrand J. Thyroid hormone effects on growth and development. In: Hennemann Ged. *Thyroid Hormone Metabolism.* New York. Marcel Decker, 1986 ,134(8):34-47.

Lepoutre T, Debiève F, Grouson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages thought universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstetric Invest.* 2012;74(4):265-

73.

Letter to Editor. Iodine Supplementation for Pregnancy and Lactation: United States and Canada: Recommendations of the American Thyroid Association.

Liesenkötter KP, Göpel W, Bogner U, Stach B, Gruterer A. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996 April;134(4):443-8.

Lombardo Grifol M, Gutiérrez Menéndez ML, García Menéndez L, Valdazo Revenga MV. Valores de referencia y estudio de variabilidad de hormonas tiroideas en gestantes de El Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60 (10), Dic 2013: 549-554.

Mahomed K, Gülmezoglu A. WITHDRAWN: Maternal iodine supplements in areas of deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD000135.

Malone FJ, Strain JJ, Gray AM, Rollins NC, Metebe K, Bangu N. Iodine Supplementation: a comparison of oral and intramuscular methods in the improvement of thyroid function and prophylaxis of goiter. *Trace Elem Elect* 1996; 13:133-5.

Männistö T, Väärasmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Roukonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95;1084-94.

Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, Piccirilli F, Tommasi V, Cugini P, Ulisse S, Rossi Fanelli F, D'Armiento M. Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake. *Nutrition.* 2008 May;24(5):458-61.

Marine D, Kimball P. Prevention of simple goiter in man. *Archives of internal medicine.* 1920: 661-672.

Mark PJ, Vanderpump MD, John H Lazarus MD , Peter P Smyth, Peter Laurberg, Roger L Holder, Kristien Boelaert, Jayne A Franklyn. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *The Lancet*, Volume 377, Issue 9782, Pages 2007 - 2012, 11 June 2011.

Martínez-Galán JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Ray F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *J Clin Invest.* 1997 Jun 1;99(11):2701-2709.

Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*1991 Jul;125(1):58-66.

Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S 2008 Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG* 115:602-606.

McCarrison's R. Observations on Endemic Cretinism in the Chitral and Gilgit Valleys. Proc R Soc Med. 1909; 2 (Med Sect): 1–36.

Menéndez Torre E, Delgado Alvarez E, Rabal Artal A, Suárez Gutiérrez L, Rodríguez Caballero MG, Ares Blanco J, Díaz Naya L, Fernández Fernández JC. Nutrición de yodo en mujeres embarazadas del área de Oviedo. ¿Es necesaria la suplementación con yodo? Endocrinol Nutr. 2014 Apr 15. pii: S1575-0922(14)00091-6.

Milanesi A, Brent GA. Management of hypothyroidism in pregnancy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011 Oct;18(5):304-9.

Millón MC, Soriguer F, Muñoz R, Mancha I, Gómez-Huelga R, Goiburu E, García Almeida JM, Rojo Martínez G. Los determinantes de la yoduria en una población escolar del sur. Endocrinología y Nutrición. Vol 48, Núm 4, 2001, 104-109.

Muñoz M, Figueras F, Puig D. La hipotiroxinemia gestacional se asocia al déficit de atención e hiperactividad. Progresos en Obstetricia y Ginecología 2009; 52(12): 681-5.

Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2004; 151: 45-48.

Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, Trimarchi F, Vermiglio F. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jun;74(6):762-8.

Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M, Violi MA, Giorgianni G, De Domenico D, Trimarchi F, Vermiglio F. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jul;93(7):2616-21.

Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid Physiology in Pregnancy. Endocr Pract. 2014 Jan 21:1-26.

Moreira PA, Padrao PD. Educational and economic determinants of food intake in Portuguese adults: a cross-sectional survey. BMC Public Health 2004; 4:58-60.

Moreno-Reyes R, Glinoe D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul 11;34:34-45.

Morreale de Escobar G et al. Metabolismo de las hormonas tiroideas (HT) y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(Supl 3):7-17.

Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F, Mora Lara JR, Ortiz de Landázuri E. Bases científicas que aconsejan el uso de la sal yodada en la profilaxis del bocio endémico. *Rev Clin Esp.* 1953;54:285-9.

Morreale de Escobar G, Escobar del rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas de microgramos a gramos. *Prog Diagnóstico tratamiento Prenatal* 2005;17:11-7.

Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas (TH) durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* Autor M. Pombo Arias, J. Argemí. Ediciones Díaz de Santos, 3ª Ed 2002.

Morreale de Escobar G, Obrego MJ, Escobar del Rey F. IS neurosyhologigical development related to maternal hypothyroidism or to hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol and Metab* 2000,85;(39)7539-87.

Morreale G, Escobar F, Yodo y Embarazo. Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid. *European Pharmaceutical Law Group*;2004;32(3):105-44.

Mujde A, Ayla S, Nuri D, Serap E, Umran B, Elmas U, UygarT. Na/ISymporter and Type 3 Iodothyronine Deiodinase Gene Expression in Amniotic Membrane and Placenta and Its Relationship to Maternal Thyroid Hormones. *Biol Trace Elem Res* (2013) 154:338–344.

Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, Barona-Vilar C, Espada M, Vioque J, Ballester F. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol.* 2011 Apr 1;173(7):804-12.

Nader S. Thyroid disease and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 31:893-905.

Nath SK, Moinier B, Thuiller F, Rongier M, Desjeux JF. Urinary excretion of iodine and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:66-72.

Neale D, Burrow G. Thyroid disease in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 31:893-905.

Negro R, Schwarts A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A, Increased Pregnancy Loss Rate In Thyroid Antibody Negative Women with TSH levels between 2,5 and 5 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 9:34-38.

Negro R, et al. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract.* 2011; 17(3):422-429.

Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N, et al. The Na/I symporter (NIS) mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;296:654-62.

Nohr S, Laurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 623- 627.

O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, Xue-Yi C, Mei ZY, DeLong N, Brenner G, Tai M, Dong W, DeLong GR. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Feb; 44(2):76-81.

Obican SG, Jahnke GD, Soldin OP, Scialli AR. Teratology public affairs committee position paper: iodine deficiency in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012 Sep;94(9):677-82.

Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E. The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Congenital Hypothyroidism due to Defects of Thyroid Development and Mild Increase of TSH at Screening: Data From the Italian National Registry of Infants With Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 26(3):34-39.

Ordookhani A, Pearce EN, Hedayati M, Mirmiran P, Salimi S, Azizi F, Braverman LE. Assessment of thyroid function and urinary and breast milk iodine concentrations in healthy newborns and their mothers in Tehran. *Clin Endocrinol* 2007;67:175-179.

Päkkilä F, Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Bloigu A, Pouta A, Hartikainen AL, Väärasmäki M, Järvelin MR, Suvanto E. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and thyroid function of her child in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):965-72.

Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001 Jul;38 (4):329-32.

Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid.* 2007 Aug;17(8):729-39.

Pearce E, Andersson M, and Michael B. Zimmermann. Global Iodine Nutrition: Where Do We Stand in 2013? *Thyroid.* 2013;23(5):523-8.

Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, Braverman LE. Association of first trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract.* 2008;14(1):33-9.

Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(4):1078-83.

Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar Morreale HF, Del Rey FE, De Escobar GM. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology*. 2006;147:2098-108.

Pere Berbel, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A , Graells M, González-Torga A, and Morreale de Escobar G. Delayed Neurobehavioral Development in Children Born to Pregnant Women with Mild Hypothyroxinemia During the First Month of Gestation: The Importance of Early Iodine Supplementation. *Thyroid* 2009. 19(5): 511-19.

Pere Berbel, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F and Morreale de Escobar G. Iodine Supplementation during pregnancy: a public health challenge. 2010 Jun;32(2):313-17.

Pérez-López FR. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Jul;23(7):414-28.

Peris RB, Atienzar HN, Merchante Alfaro AA, Calvo RF, Tenias Burillo JM, et al. Bocio endémico y déficit de yodo: ¿sigue siendo una realidad en España? *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:260-6.

Pharoah PO, Hornabrook RW. Endemic cretinism of recent onset in New Guinea. *Lancet*. 1974 Nov 2;2(7888):1038-40.

Pharoah POD, Connolly KJ, Ekins RP, Harding AG. Maternal thyroid hormone levels in pregnancy and the subsequent cognitive function and motor performance of the children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 265- 270.

Phillips DI, Osmond XC. Iodine supplementation with oral or intramuscular iodized oil. A two-year follow up of a comparative trial. *Int J Epidemiol* 1989;18:907-10.

Piaget, J. *Seis estudios de psicología*. 2^a Ed. Buenos Aires: Kapeluz;1974;21:123-5.

Pineda-Lucatero A, Ávila-Jiménez L, Ramos-Hernández RI, Magos C, Martínez H. Iodine deficiency and its association with intelligence quotient in schoolchildren from Colima, Mexico. *Public Health Nutr*. 2008 Jul;11(7):690-8.

Pop V, Kuipens JL, Van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1999; 50: 149-155.

Pop VJ, Brouwers E, Wijnen H, Oei G, Essed GG, Vader HL. Low concentrations of maternal thyroxine during early gestation: a risk factor of breech presentation. *BJOG* 2004 Sept; 111: 925-930.

Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, Van Baar AL, de Vijlder J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3- year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Sep; 59(3):282-288.

Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(7): 394-405.

Puig Domingo M, Vila L. The implications of iodine and its supplementation during pregnancy in fetal brain development. *Curr Clin Pharmacol* 2013 May;8(2):97-109.

Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, Chen ZP. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14(1):32-42.

Querido A, Bleichrodt N, Djokomoeljanto R. Thyroid hormones and human mental development. *Prog Brain Res*. 1978;48:337-46.

Rebagliato M, Murcia M, Álvarez-Pedrerol M, Espada M, Fernández-Somoano A, Lertxundi N, Navarrete-Muñoz EM, Forns J, Aranbarri A, Llop S, Julvez J, Tardón A, Ballester F. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):944-53.

Rebagliato M, Murcia M, Espada M, Álvarez-Pedrerol M, Bolúmar F, Vioque J, Basterrechea M, Blarduni E, Ramón R, Guxens M, Foradada CM, Ballester F, Ibarluzea J, Sunyer J. Iodine intake maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010. Jan;21(1):62-9.

Rego-Iraeta A, Pérez Fernández R, Cardaso Suárez C, Tomé M, Fernández Marino A, Mato JA, et al. Iodine nutrition in the adult population of Galicia (Spain). *Thyroid*. 2007;17:161-7.

Remer T, Johner SA, Gartner R, Thamm M, Kriener E. *Dtsch Med Wehenschr*. 2010 Aug;135 (31-32):1551-6.

Resolución WHA. The prevention and control of iodine deficiency disorders. 43 World Health assembly 1990;43:2.

Riaño Galán I, Sánchez Martínez P, Mosteiro Díaz M, Rivas Crespo MF. Psycho-intellectual development of 3 year-old children with early gestational iodine deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Dec;18 Suppl 1:1265-72.

Robins J, Cheng SY, Gershengorn M, Glinoeer D, Cahnmann HJ, Edelhoeh H. Thyroxine transport proteins of plasma: molecular properties and biosynthesis. *Recent Prog Horm Res* 1978; 34:47-519.

Rodríguez I, Luna R, Ríos M, Fluiters E, Páramo C, García-Mayor RV. Déficit de yodo en gestantes y mujeres en edad fértil pertenecientes a un área de consumo normal de yodo. *Med Clin (Barc)*. 2002 Feb 23;118(6):217-8.

Romano R, Janniru EA, Pepe M, Gumaldi A, Oliveri M, Spennati L, Cappa F. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Feb;164(2):482-5.

Rotondi M, Sorvillo F, Mazziotti G, del Buono A, Nicchio MR, Bolzano S, Bellastrella A, Glinnoer D, Carella C. The influence of parity on multinodular goiter prevalence in areas with moderate iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 2002;25 (8):442-6.

Rydz D, Shevell MI, Majnemer A, Oskoui M. Developmental screening. *J Child Neurol.* 2005 Jan;20(1):4-21.

Sadler,T W. (2009) *Lagman Embriología Médica*. 11ª Edición. Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer 308-309.

Santiago Fernández P, Torres Bahona R, Muela-Martínez JA, Rojo Martínez G, García Fuentes E, Garriga MJ, et al. Intelligence quotient and iodine intake: a cross sectional study in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3851-7.

Santiago MI, Fernández S, Ríos M, Fluiters E, Hervada X, Iglesias T. Excreción urinaria de yodo en escolares de Galicia. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:498-501.

Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sánchez B, García E, Martínez J, Soriguer F. Valores de referencia de hormonas tiroideas (TH) en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(2):62-67.

Santiago P, Leiva L, Sánchez B, Martínez P, García E, Casimiro-Soriguer F. Estudio de función tiroidea en gestantes seguidas en AP. Estimar rangos de referencia para T4-L. XXXII Congreso de la sociedad andaluza de Endocrinología y Nutrición. Comunicación. Málaga. 2008.

Santiago P, González Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC: Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). Semergen 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.12.011>.

Saranac L, Zivanovic S, Bjelakovic B, Stamenkovic H, Novak M, Kamenov B. Why is the thyroid so prone to autoimmune disease? *Horm Res Paediatr.* 2011;75(3):157-65.

Serrat Prat M, Díaz E, Verde Y, Gost J, Serra E, Puig Domingo M. Prevalencia del déficit de yodo y factores asociados en escolares de 4 años. *Med Clin Barc.* 2003;120:246-9.

Sethi V, Kapil U. Iodine deficiency and development of brain. *Indian J Pediatr.* 2004 Apr; 71(4):325-9.

Skeaff S. Iodine Deficiency in Pregnancy: The Effect on Neurodevelopment in Children. *Nutrients* 2011,3,265-273.

Shi L, Shi Z, Boyages C. Relationship of maternal iodine status to neonatal TSH levels. *IDD Newsletter*,1998;14;3:36.

Simon J. Intervention strategies in the analysis of children. *Psychiatry Infant* 1991;34(2):183-9.

Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. 2011 Feb;3(2):265-73.

Skeaff SA. Assessing iodine intakes in pregnancy and strategies for improvement. *J Trace Elem Med Biol*. 2012 Jun;26(2-3):141-4.

Smyth PP, Smith DF, Sheehan S, Higgins M, Burns R, O’Herlily C. Short-term changes in maternal and neonatal urinary iodine excretion. *Thyroid* 2007,17:219-222.

Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit*. 2007 Oct;29(5):553-9.

Sorigüer F, Millón MC, Mancha I, López Siguero JP, Martínez de Acedo MJ, Gómez Huelga R, Garriga M, Rojo-Martínez G, Esteva I, Tinahones F. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid* 2000; 10(11):991-9.

Sorigüer F, Millón MC. Diagnóstico de bocio en los estudios poblacionales de déficit de yodo: palpación o ecografía. *Endocrinología y Nutrición*, 2000,47:203-204.

Sorigüer F, García Fuentes E, Rojo G, Santiago P, Olveira G, Garriga MJ, Tinahones F, González Romero F, Esteva I. Protocolo para el estudio de los trastornos causados por la deficiencia de yodo. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(3):105-24.

Sorigüer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, López-Ojeda J, Pacheco M, González-Romero S, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, E García-Fuentes E. Iodine intakes of 100-300 mcg do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr*.2011 Jan; 25:1-8.

Sorigüer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Díaz Cadorniga F, Donnay S, Fernández M, González Romero S, Martul P, Puig Domingo M, Ares S, Escobar del Rey F and Morreale de Escobar G. Fort he TDY Working group of the SEEN; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendations for systematic prescription of potassium iodine in pregnant and lactating women (Consensus of the TDY Work Group of the SEEN). *J Endocrinol. Invest* 31, 2008.

Soldin O, Chung S, Colie C. The use of TSH in determining Thyroid disease: How does it impact the practice of medicine in pregnancy? *J Thyroid Res*. 2013; 2013:148157.

Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:95-101.

Stacey CL, Levin J. Correlation analysis of scores of subnormal subjects on the Stanford-Binet and Wechsler intelligence Scale for children. *Am J Ment Defic*. 1951 Apr;55(4): 590-7.

Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167-181.

Stagnaro-Green A, Pearce EN. Iodine and pregnancy: a call to action. *Lancet*. 2013 Jul 27; 382 (9889):292-3.

Stagnaro-Green A, Chen X, Bodgen J, Davies T, Scholl T. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15 (4):351- 357.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081-125.

Stanbury JP. The pathogenesis of endemic cretinism. *J Endocrinol Invest* 1984;7:409-416.

Stenzel D, Huttner WB. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Front Neuroanat*. 2013 Jul 1(6);7:19.

Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Pérez V, Quinn FA; Stricker R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Endocrinol*, 2007 Oct;157 (4):509-14.

Suárez Rodríguez M, Azcona San Julián C, Alzina de Aguilar V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Int J Dev Neuropsci*, 2012 Oct; 30(6):435-8.

Suárez Rodríguez M, Azcona San Julián C, Alzina de Aguilar V. Ingesta de yodo durante la gestación: Efectos sobre la función tiroidea en la madre y el hijo. *Endocrinol Nutr*. 2013 Aug-Sep;60(7):352-7.

Suárez Rodríguez M, Cristina Azcona San Julián y Valentín Alzina de Aguilar. Ingesta de yodo durante el embarazo: efectos en la función tiroidea materna y neonatal. *Endocrinología y Nutrición*. 2013; 60 (06):34-45.

Sukhojaiwaratkul D, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P, Panburana P, Chailurkit LO, Khlairit P, Pongratanakul S. Efectos maternal iodine supplementation during pregnancy and lactation on iodine status and neonatal thyroid-stimulating hormone. *J Perinatol*. 2014 Aug; 34(8):594-8.

Sullivan KM, Warwick M, Nordemberg R, Maberley GF. Use the thyroid stimulating hormone testing in newborn to identify iodine deficiency. *J Nutr* 1997; 127:55-58.

Sullivan KM. Iodine deficiency as cause of autism. *J Neurol* 2009 Jan;276(1-2):202.

Sundari SB, Venu L, Sunita Y, Raghunath M. Chronic maternal dietary iodine deficiency but not thiocyanate feeding affects maternal reproduction and postnatal performance of the rat. *Indian J Exp Biol* 2007 Jul; 45 (7): 603- 609.

Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Therapy of endocrine disease: Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov 22;170(1):1-15.

Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006;354:2783-93.

Thilly CH, Contempre B, Vanderpas JB. Excess of thiocyanate and selenium deficiency: cofactors in the etiology of endemic goiter and cretinism in North Zaire *Bull Mem Acad R Med Belg*. 1990;145(11):440-8.

Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev*. 2003;24:694-717.

Tomer MD, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *H Autoimmun* 2009;32 (3-4):231-239.

Travers CA, Guttikonda K, Norton CA, Lewis PR, Mollart LJ, Wiley V, Wilcken B, Eastman CJ, Boyages SC. Iodine status in pregnant women and their newborns: are our babies at risk of iodine deficiency? *Med J Aust* 2006, 184:617-620.

Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbá C, Resta F, Licchelli B. Role of iodine, selenium and others micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disorder Drug Targets*. 2009 Sep;9(3):277-94.

Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18 (4): 446-451.

Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J Trace Elem Med Biol*. 2013 Jul;27(3):174-83.

Tsuboi K, Lima N, Ingbar SH, Medeiros-Neto G. Thyroid atrophy in myxedematous endemic cretinism: possible role for growth-blocking immunoglobulins. *Autoimmunity*. 1991;9(3):201-6.

Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: Too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (2): 189-193.

Untoro J, Mangasaryan N, de Benoist B, Darnton-Hill I. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations. *Public Health Nutr.* 2007 Dec;10(12A):1527-9.

Valeix P, Preziosi P, Rossignol C, Farnier MA, Hercberg S. Relationship between urinary iodine concentration and hearing capacity in children. *Eur J Clin Nutr.* 1994 Jan;48(1):54-9.

Van de Briel T, West CE, Bleichrodt N, van de Vijver FJ, Ategbo EA, Hautvast J. Improved iodine status is associated with improved mental performance of schoolchildren in Benin. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1179- 1185.

Van den Briel T, West CE, Hautvast J, Vulsma T, De Vilger JM, Ategbo EA. Serum thyroglobulin and urinary iodine concentration are the most appropriate indicators of iodine status and thyroid function under conditions of increasing iodine supply in schoolchildren in Benin. *J Nutr* 2001;131:2701-6.

Van Mil N, Tiemer H, Borgers-Schokking J, Ghassabian A, Hofman A, Hooijkaas H. Low Urinary Iodine Excretion during early pregnancy is associated with alterations in executive functioning epidemiology, 2012 October,142:2167-74.

Vanderpas JB, Rivera-Vanderpas MT, Bourdoux P, Luivila K, Lagasse R, Perlmutter- Cremer N, Delange F, Lanoie L, Ermans AM, Thilly CH. Reversibility of severe hypothyroidism with supplementary iodine in patients with endemic cretinism. *N Engl J Med.* 1986 Sep 25; 315(13):791-5.

Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL, Goossens W, Bebe N, Thorpe R, Ntambue K, Dumont J, Thilly CH, Diplock AT. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr.* 1990 Dec;52(6):1087-93.

Vandevijvere S, Mourri AB, Amsalkhir S, Avni F, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. Fortification of bread with iodized salt corrected iodine deficiency in school-aged children, but not in their mothers: a national cross-sectional survey in Belgium. *Thyroid.* 2012 Oct;22(10):1046-53.

Velasco López I. Anomalías prenatales asociadas a la deficiencia de yodo. *Prog Diag Trat Prenat* 2005; 17 (3): 123-128.

Velasco I. Iodine prophylaxis in pregnancy: a new look at an old story. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(3): 7.

Velasco I, Carrerira M, Santiago P, Muela JA, García Fuentes E, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3234-41.

Velasco I, Martín J, Gallego M, Gutiérrez-Repiso C, Santiago P, López-Siguero JP, Mesa EG, Peral JH, Pérez V, García-Fuentes E, Soriguer F. Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its

relation with iodine intake. *Thyroid*. 2013 Dec;23(12):1619-26.

Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders (ADHD) in the offspring of mothers exposed to iodine deficiency. A possible novel iodine deficiency disorders in developed countries? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6054-60.

Vermiglio F, Sidoti M, Finocchiaro MD, Battiato S, Lo Presti VP, Benvenga S, et al. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goiter region in Sicily. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;70:379-84.

Vila L, Castell C, Wengrocz S, De Lara N, Casamitjana R. Estudio de la yoduria de la población catalana adulta. *Med Clin (Barc)* 2006;127:730-3.

Vila L, Muñoz J, Casamitjana R, García A, Legaz G, Barrionuevo C, et al, y grupo GEDIG. Estudio de la deficiencia de yodo de la población gestante de los Pirineos. *Endocrinol Nutr* 2002; 49(Supl 1):5.

Vila L, Serra Prat M, de Castro A, Palomera E, Casamitjana R, Legaz G, Barrionuevo C, Muñoz JA, García AJ, Lal-Trehan S, García A, Durán J, Puig Domingo M. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine deficient areas of Catalonia; Spain. *Nutrition* 2011. Oct;27(10):1029-33.

Vila L. Prevención y Control de la deficiencia de Yodo en España. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 371-377.

Vought RI, London WT, Lutwak L, Dublin TD. The reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily fecal and urinary iodine excretion from single causal specimens. *J Clin Endocr* 1963;23:1218.

Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, Carter JA. International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):145-57.

Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005:5483-8.

Wei W, Wang Y, Dong J, Wang Y, Min H, Song B, Shan Z, Teng W, Xi Q, Chen J. Hypothyroxinemia induced by mild iodine deficiency deregulates thyroid proteins during gestation and lactation in dams. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Aug 2;10(8):3233-45.

Wendy Y, Craig, Walter C, Kloza M, Pulkkinen A, Waisbren S, Spratt D, Palomaki G, Neveux L. Mid-Gestational Maternal free Thyroxine Concentration and Offspring neurocognitive development at Age Two Years Haddow. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2012, 97(1): 22-28.

WHO. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women. A statement by the World Health Organization. Geneva. *Bull World Health Organ*. 1996; 74(1):1-3.

WHO UI. Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD).WHO, Ginebra 1999. WHO/NHD/99,4.

WHO, ICCIDD, UNICEF. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers;2007.

Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Källén B, Asker C. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(6):617-627.

Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Young D; Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. The use of folic acid for prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 Nov;25(11):959-73.

Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S, Blight C, Audibert F, Désilets V, Brock JA, Koren G, Goh YI, Nguyen P, Kapur B; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada and The Mother risk Program. Pre-conception vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Dec; 29(12):1003-1026.

Wolffberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AL, Liebermann ES. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal hypothyroid disease. *J Matern Fetal Neonat Med* 2005; 17 (1): 35-38.

Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodized salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 (3):CD003204.

Zhou SJ, Zhou SJ, Anderson AJ, Gibson RA, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2013 Nov;98(5):1241-54.

Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:979-84.

Zimmermann MB, Connolly B, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficiency. *Am J Clin Nutr* 2006;83:108-14.

Zimmermann MB. Assessing iodine status and monitoring progress of iodized salt programs. *J Nutr.* 2004 Jul;134(7):1673-7. Review.

Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008;99:2-9.

Zimmermann M. Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*, June 2009, 30(4):376–408.

Zimmermann MB. *Proc Nutr Soc.* 2010 Feb; 69 (1):133-43.

Zimmerman MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin cell Dev Biol.* 2011 Aug;22(6):645-52.

Zimmermann MB. Iodine Deficiency and Excess in Children: Worldwide Status in 2013. *Endocr Pract.* 2013; 19: 839-387.

Yuqian L, Akira K, Yoku I, Aya Y, Kenzaburo O, Naoki H. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol* 2014,15,12895-12912.

Zoeller RT. Transplacental thyroxine an fetal brain development. *J Clin Invest* 2003; 111: 954-957.

Zubiaur A, Zapico MD, Ruiz L, Sánchez Serrano FJ, Alfayate R, et al. Situación nutricional de yodo en la población escolar de Alicante. *Ann Pediatr (Barc).* 2007;66:260-6.

Zurkov AO. Mental development disorders and attention deficit syndrome caused by iodine deficiency: a clinical and epidemiology study. *ZH Neurol Psquitriam IM S Korsakova.* 2007;107(6):4-16.

9.- ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Dado que la principal causa de bocio y déficit intelectual en escolares es la escasa ingesta de yodo, tanto durante la época gestacional en las madres como durante la infancia, se va a realizar un estudio para conocer la frecuencia de déficit de yodo y su repercusión en el volumen de la glándula tiroidea en mujeres sanas embarazadas de nuestra capital.

Para ello es necesario que usted nos dé su autorización de que desea participar en el estudio.

Las mujeres serán divididas en tres grupos:

1. Aquellas que tomaran suplemento de yodo a dosis de 200 mcg.
2. otro grupo que tomará 300 mcg
3. Un último grupo que tomará suplemento con sal yodada y que será nuestro grupo control.

Esta división en tres grupos obedece al deseo de encontrar cual es la dosis ideal para realizar profilaxis de yododeficiencia.

En éste trabajo (además de seguir la visita rutinaria en la consulta de embarazo de su centro de salud), coincidiendo con la toma de muestras de sangre para la analítica normal, se va a proceder a realizar la determinación de hormonas tiroideas en sangre y de yodo en orina. Igualmente será sometida a la realización de una ecografía de su tiroidea en los tres trimestres del embarazo. Una vez dado a luz, se le realizará ecografía tiroidea al recién nacido y posteriormente se le realizarán distintos Test para evaluar su desarrollo neurointelectual a partir de los 18 meses de edad.

Este estudio no va a suponer un esfuerzo adicional para usted si decide participar en el mismo, ya que el seguimiento se realizará coincidiendo con las visitas programadas en su centro de salud.

El estudio está avalado por el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Ciudad de Jaén, el Servicio de Endocrinología del Hospital Carlos Haya de Málaga, la Cátedra de bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y el Departamento de Psicología clínica de la Universidad de Jaén. Igualmente cuenta con el beneplácito y la autorización oficial de la Delegación de Salud de la provincia de Jaén.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la Unidad de Endocrinología en el teléfono: 953008503 o en el correo electrónico: piedad.santiago.sspa@juntadeandalucia.es



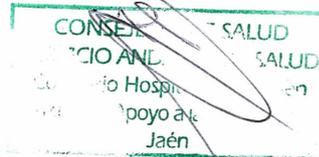
DON FRANCISCO M. LUQUE MARTÍNEZ, SECRETARIO DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN SANITARIA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DE JAÉN

CERTIFICA:

Que ésta Comisión ha considerado emitir informe **favorable** al proyecto de Investigación presentado por la **Investigadora Principal en nuestro Centro D^a Piedad Santiago Fernández**, del Proyecto titulado: **“Yodoprofilaxis durante el embarazo: Repercusión sobre la Función Tiroidea de la Gestante y el Desarrollo Neurointelectual de la Prole”**.

Lo que firmo en Jaén a 26 de Noviembre de dos mil nueve.

El Secretario de la Comisión de Ética e Investigación,



Fdo.: D. Francisco M. Luque Martínez

ENTREVISTA A MADRES

Nombre de la madre _____

Nombre del niño _____

Móvil _____ Fecha Nac. _____ Fecha Eval. _____

Peso al nacer _____ Peso Actual _____

P.C. _____ P.A. _____

Longitud _____

1.- ¿Cómo fue el parto? ¿Tipo de parto?

2.- ¿Cuánto tiempo ha estado alimentándose con leche materna? ¿Por qué lo dejó?

3.- Puntuación test APGAR

1 min _____ 5 min _____

4.- ¿Ha ido a la guardería? ¿Quién lo cuida?

5.- ¿Quiénes conviven en el hogar familiar? ¿Tienes hermanos?

-

ESCALAS BAYLEY DE DESARROLLO INFANTIL

Escala Mental HOJA DE ANOTACION

Apellidos y nombre _____ Edad _____ Sexo _____

	Año	Mes	Día		Puntuación directa	Índice de desarrollo *
Fecha del examen	_____	_____	_____	Escala Mental	_____	_____ IDM
Fecha de nacimiento	_____	_____	_____	Escala de Psicomotricidad	_____	_____ IDP
Edad	_____	_____	_____			

NOTA.—Si se aplican ambas Escalas (Mental y de Psicomotricidad) los datos que se solicitan en las líneas siguientes sólo se cumplimentarán en la Hoja de anotación de la Escala Mental.

Peso al nacer _____ N.º de orden de nacimiento _____

Dificultades prenatales o al nacer _____

Salud del niño _____

Lugar de nacimiento _____ Residencia habitual _____

Nombre de los padres _____

Padre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

Madre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

COMPOSICION DE LA FAMILIA															
	Padre	Madre	Hermanos									Otros niños viviendo con la familia			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	
Márquese si vive en casa															
Edad aproximada															
Sexo: V (varón), M (mujer)															
Observaciones:															

Lugar del examen _____

Examinado por _____

OBSERVACIONES:

* La puntuación típica para la Escala Mental se denomina IDM (Índice de Desarrollo Mental), y para la Escala de Psicomotricidad, IDP (Índice de Desarrollo Psicomotor).



Traducido y adaptado por TEA EDICIONES, S. A., según acuerdo especial con el propietario original THE PSYCHOLOGICAL CORPORATION, que se reserva todos los derechos.

Copyright © 1969 by the Psychological Corporation. Copyright © 1977 by TEA Ediciones, S. A.

Edita: TEA EDICIONES, S. A. Fray Bernardino de Sahagún, s/n. Madrid-16. Imprime Aguirre Campano, Daganzo, 15 duplicado. Madrid-2. Depósito legal: M. 35.798 - 1977.

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
1	0,1	A	Reacción al sonido de la campanilla				
2	0,1	B	Tranquilo cuando se le levanta				
3	0,1 (0,1-3)	C	Reacción al sonido del sonajero				
4	0,1 (0,1-4)		Reacción a un sonido seco: clic del interruptor de la luz				
5	0,1 (0,1-1)	D	Mirada momentánea a la anilla roja				
6	0,2 (0,1-1)	E	Mirada momentánea a una persona				
7	0,4 (0,1-2)	D	Mirada prolongada a la anilla roja				
8	0,5 (0,1-2)	D	Coordinación horizontal de los ojos: anilla roja				
9	0,7 (0,3-3)	F	Coordinación horizontal de los ojos: luz				
10	0,7 (0,3-2)	E	Sigue con los ojos a una persona en movimiento				
11	0,7 (0,3-2)	E	Reacción a la voz				
12	0,8 (0,3-3)	F	Coordinación vertical de ojos: luz				
13	0,9 (0,5-3)	G	* Vocaliza una o dos veces				
14	1,0 (0,5-3)	D	Coordinación vertical de ojos: anilla roja				
15	1,2 (0,5-3)	F	Coordinación circular de ojos: luz				
16	1,2 (0,5-3)	D	Coordinación circular de ojos: anilla roja				
17	1,3 (0,5-3)	G ¹	* Inspecciona libremente su alrededor				
18	1,5 (0,5-4)	E	Sonrisa social: cuando el E habla y sonríe				
19	1,6 (0,7-4)	D	Vuelve los ojos hacia la anilla roja				
20	1,6 (0,5-4)	F	Vuelve los ojos hacia la luz				
21	1,6 (0,5-5)	G	* Vocaliza, al menos, 4 veces				
22	1,7 (1-4)	B	Excitación anticipatoria				
23	1,7 (0,5-5)		Reacciona ante un papel sobre la cara				
24	1,9 (1-4)		Parpadea ante la sombra de una mano				
25	2,0 (1-5)	E	Reconoce visualmente a la madre				

* Puede ser observado incidentalmente

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
26	2,1 (0,7-6)	E	Sonrisa social: cuando E. sonríe sin hablar				
27	2,1 (1-6)	E	* Vocaliza ante la sonrisa y las palabras del examinador				
28	2,2 (0,7-5)	AC	Busca con los ojos el sonido. (Especificar)				— Campanilla — Sonajero
29	2,3 (0,7-5)		Sigue con los ojos el lapicero				
30	2,3 (1-5)	G	* Vocaliza dos sonidos diferentes				
31	2,4 (1-5)	E	Reacciona ante la desaparición de la cara				
32M ⁺	2,5 (1-5)	L	Mira el cubo				
33	2,6 (1-5)	D ¹	Manipula la anilla roja				
34	2,6 (1-5)	AC	Pasa de un objeto a otro con la mirada				
35	2,6 (1-6)	B	Reacción anticipatoria al ser levantado				
36	2,8 (2-5)	C	Juega de forma simple con el sonajero				
37	3,1 (1-5)	D ¹	Intenta alcanzar la anilla que se balancea				
38M	3,1 (2-5)		Sigue la pelota con la vista a través de la mesa				
39	3,2 (1-6)	G ¹	* Se toca una mano con la otra jugando				
40M	3,2 (1-5)	D ¹	Sigue, girando la cabeza, la anilla que se balancea				
41M	3,2 (1-6)	I	Sigue con la cabeza la cuchara que desaparece				
42	3,3 (2-6)	G ¹	* Se da cuenta de una situación extraña				
43M	3,3 (2-6)	G ²	* Toca ligeramente el borde de la mesa				
44	3,8 (2-6)	D ¹	Se lleva la anilla a la boca				
45	3,8 (2-6)	G ¹	* Observa sus manos				
46	3,8 (2-6)	D ¹	Agarra la anilla colgante (señalar la mano preferente)				— Derecha — Izquierda — Ninguna
47	3,8 (2-6)	A	Vuelve la cabeza al oír la campanilla				
48	3,9 (2-6)		Vuelve la cabeza al oír el sonajero				
49	4,1 (2-6)	H	Intenta alcanzar el cubo				
50	4,3 (2-7)	G ²	* Toca activamente el borde de la mesa				

+ Puede ser observado incidentalmente

+ Véase Manual, Capítulo 4, para la explicación de «M»

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
51	4,4 (2-6)	H	Coordinación visomanual para alcanzar el cubo				
52	4,4 (2-7)	J	Mira al caramelo				
53	4,4 (2-7)	K	Aproximación a la imagen del espejo				
54	4,6 (3-7)	H	Coge el cubo (señalar la mano preferida)				<input type="checkbox"/> Derecha <input type="checkbox"/> Izquierda <input type="checkbox"/> Ninguna
55	4,6 (3-8)	G ³	* Vocaliza actitudes (describir)				Placer Desagrado: Avidez: Satisfacción:
56	4,7 (3-7)	H	Retiene dos cubos				
57	4,8 (3-7)		Produce ruido jugando con un papel				
58	4,8 (3-8)	E ¹	* Distingue a los extraños				
59	4,9 (4-8)	C	Recupera el sonajero, en la cuna				
60	5,0 (3-8)	H	Intenta alcanzar insistentemente (el cubo u otro objeto)				
61	5,1 (3-8)	E ¹	Le gusta el «juego movido»				
62	5,2 (4-8)	I	Vuelve la cabeza hacia la cuchara caída				
63	5,2 (4-8)	L	Levanta la taza invertida				
64	5,4 (4-8)	H	Intenta alcanzar el segundo cubo				
65	5,4 (3-12)	K	Sonríe a la imagen del espejo				
66	5,4 (4-8)	G ²	* Golpea ruidosamente jugando				
67	5,4 (4-8)	D ²	Inspecciona detenidamente la anilla				
68	5,4 (4-8)	D ²	Juega activamente con el cordón				
69	5,5 (4-8)	G ²	* Cambia un objeto de una mano a otra				
70	5,7 (4-8)	H	Coge un cubo hábil y directamente				
71	5,7 (4-8)	D ²	Tira del cordón: coge la anilla				
72	5,8 (4-8)	G ²	* Interés en producir ruido				
73	5,8 (4-11)	L	Levanta la taza por el asa				

* Puede ser observado incidentalmente

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
74	5,8 (4-10)	M	Presta atención al acto de garabatear				
75	6,0 (5-10)	I	Busca con la mirada la cuchara caída				
76	6,2 (4-12)	K	Reacciones agradables frente al espejo				
77	6,3 (4-10)	H	Retiene dos de tres cubos ofrecidos				
78	6,5 (5-10)	A ¹	Manipula la campanilla: interés en los detalles				
79	7,0 (5-12)	G ³	* Vocaliza cuatro sílabas diferentes				
80	7,1 (5-10)	D ²	Tira del cordón intencionadamente: coge la anilla				
81	7,6 (5-12)	E ¹	Coopera en los juegos				Obsérvese su destreza al palmotear para el elemento 44 de la Escala de Motricidad
82	7,6 (5-14)	H	Intenta coger tres cubos				
83	7,8 (5-13)	A ¹	Toca la campanilla intencionadamente				
84	7,9 (5-14)	N	* Presta atención selectivamente a palabras familiares				
85	7,9 (5-14)	G ³	* Dice «pa-pa» o equivalente				
86	8,1 (6-12)	H ¹	Destapa un juguete				
87	8,9 (6-12)	O	Mete el dedo en los agujeros del tablero				
88	9,0 (6-14)	L	Levanta la taza: coge el cubo				
89	9,1 (6-14)	N	Responde a solicitudes verbales				
90	9,4 (6-13)	L	Pone el cubo dentro de la taza cuando se le ordena (anótese n.º cubos puestos)				Elementos 90, 100, 114 —— N.º de cubos
91	9,5 (8-14)	P	Busca el contenido de la caja				
92	9,7 (8-15)	L	Revuelve con la cuchara imitando al E.				
93	10,0 (7-16)	Q	Mira los dibujos del libro				
94	10,1 (7-17)	M	Obedece una orden de inhibición				
95	10,4 (7-15)	M	Intenta imitar los garabatos				
96	10,5 (8-17)	H ¹	Desenvuelve un cubo				
97	10,8 (8-17)	E ¹	* Repite actividades que le han sido reídas				
98	11,2 (8-15)	M	Sujeta el lápiz adecuadamente				

* Puede ser observado incidentalmente

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
99	11,3 (8-15)		Empuja el cochecito				
100	11,8 (9-18)	L	Pone tres o más cubos dentro de la taza				
101	12,0 (9-18)	G ³	* Chapurrea expresivamente				
102	12,0 (9-17)	P	Destapa la caja azul				
103	12,0 (8-18)	Q	Vuelve las páginas del libro				
104	12,2 (8-19)		Golpea suavemente al muñeco imitando al examinador				
105	12,4 (7-18)	D ²	Balancea la anilla cogiendo el cordón				
106	12,5 (9-18)	N	* Imita palabras (anótense las palabras utilizadas)				
107	12,9 (10-17)	P	Mete cuentas cuadradas en la caja (6 de 8)				
108	13,0 (10-17)	O	Coloca una clavija repetidamente				
109	13,4 (10-19)	J	Saca el caramelo de la botella				
110	13,6 (10-20)	R	Tablero azul: coloca una pieza redonda (especificar)				Elementos 110, 121, 129, 142, 155, 159, 160 ____ N.º de piezas redondas colocadas ____ N.º de piezas cuadradas colocadas _____ Tiempo empleado
111	13,8 (10-19)	H ¹	Construye una torre de dos cubos (anótense el n.º de cubos)				Elementos 111, 119, 143, 161 ____ N.º de cubos
112	14,0 (10-21)	M	Garabatea espontáneamente				
113	14,2 (10-23)	G ³	* Dice dos palabras (anotarlas)				Oídas: Por información:
114	14,3 (11-20)	L	Pone nueve cubos dentro de la taza				
115	14,6 (10-20)	P	Tapa la caja redonda				
116	14,6 (11-19)		* Utiliza gestos para hacer saber sus deseos				
117	15,3 (11-23)	N	Enseña los zapatos, la ropa o un juguete				
118	16,4 (13-20)	O	Coloca las clavijas en 70 segundos (anótense el tiempo)				Elementos 118, 123, 134, 156 Intento 1 2 3 Tiempo _____
119	16,7 (13-21)	H ¹	Construye una torre de tres cubos				
120	16,8 (12-26)	S	Tablero anaranjado: coloca la pieza redonda (especificar)				Elementos 120, 137, 151 ____ Redonda colocada ____ Todas colocadas ____ Todas colocadas (tablero invertido)
121	17,0 (12-26)	R	Tablero azul: coloca dos piezas redondas				

* Puede ser observado incidentalmente

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones																																				
				P	F	Otros casos																																					
122	17,0 (12-24)		Consigue el juguete por medio del palito																																								
123	17,6 (14-22)	O	Coloca las clavijas en 42 segundos																																								
124	17,8 (13-27)	T	Nombra un objeto (anótense el nombre del objeto nombrado)				Elementos 124, 138, 146 _____ Pelota _____ Tijeras _____ Reloj _____ Taza _____ Lapicero																																				
125	17,8 (13-26)	M	Imita un trazo definido de lápiz																																								
126	17,8 (14-26)	U	Sigue las instrucciones (muñeco) (anótense las partes del elemento acertado)				_____ Silla _____ Taza _____ Pañuelo																																				
127	18,8 (14-27)	G ³	* Usa palabras para hacer saber sus deseos																																								
128	19,1 (15-26)	U	Señala partes del muñeco (anótense las partes reconocidas)				_____ Pelo _____ Ojos _____ Boca _____ Pies _____ Orejas _____ Nariz _____ Manos																																				
129	19,3 (14-30+)	R	Tablero azul: Coloca dos piezas redondas y dos cuadradas																																								
130	19,3 (14-27)	V	Nombra un dibujo (anótense el nombre)				Elementos 130, 132, 139, 141, 148, 149 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Nombre</th> <th style="text-align: center;">Puntos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Perro</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Zapato</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Taza</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Caja</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Reloj</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Bandera</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Hoja</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Bolso</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>Libro</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td colspan="2">N.º nombrados</td><td style="text-align: center;">N.º puntuados</td></tr> <tr><td colspan="2">_____</td><td style="text-align: center;">_____</td></tr> </tbody> </table>		Nombre	Puntos	Perro	_____	_____	Zapato	_____	_____	Taza	_____	_____	Caja	_____	_____	Reloj	_____	_____	Bandera	_____	_____	Hoja	_____	_____	Bolso	_____	_____	Libro	_____	_____	N.º nombrados		N.º puntuados	_____		_____
	Nombre	Puntos																																									
Perro	_____	_____																																									
Zapato	_____	_____																																									
Taza	_____	_____																																									
Caja	_____	_____																																									
Reloj	_____	_____																																									
Bandera	_____	_____																																									
Hoja	_____	_____																																									
Bolso	_____	_____																																									
Libro	_____	_____																																									
N.º nombrados		N.º puntuados																																									
_____		_____																																									
131	19,7 (14-30+)		Encuentra dos objetos (anótense los intentos realizados con éxito)				<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Intento</th> <th style="text-align: center;">1</th> <th style="text-align: center;">2</th> <th style="text-align: center;">3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pelota</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> <tr> <td>Conejito</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> <td style="text-align: center;">_____</td> </tr> </tbody> </table>	Intento	1	2	3	Pelota	_____	_____	_____	Conejito	_____	_____	_____																								
Intento	1	2	3																																								
Pelota	_____	_____	_____																																								
Conejito	_____	_____	_____																																								
132	19,9 (16-28)	V	Señala tres dibujos (anótense en el elemento 130)																																								
133	19,9 (15-27)	W	Muñeco roto (intenta arreglarlo)																																								
134	20,0 (16-29)	O	Coloca las clavijas en 30 segundos																																								
135	20,5 (14-30+)	M	Diferencia los garabateos de los trazos definidos																																								
136	20,6 (16-30)	G ³	* Frases de dos palabras																																								
137	21,2 (16-30+)	S	Tablero anaranjado: completa el tablero																																								
138	21,4 (16-30)	T	Nombra dos objetos																																								
139	21,6 (17-30+)	V	Señala cinco dibujos (anótense en el elemento 130)																																								

* Puede ser observado incidentalmente

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e Intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
140	21,9 (15-30)	W	Muñeco roto: lo arregla de forma imperfecta				
141	22,1 (17-30+)	V	Nombra tres dibujos (anótense en el elemento 130)				
142	22,4 (16-30+)	R	Tablero azul: coloca seis piezas				
143	23,0 (17-30+)	H ¹	Construye una torre de 6 cubos				
144	23,4 (16-30+)	X	Distingue dos de estos objetos: taza, plato, caja (anótense cuáles)				Elementos 144, 152 _____ Taza _____ Caja _____ Plato _____ Todo
145	23,8 (17-30+)	Y	Nombra el reloj: 4.º dibujo (anótense en qué dibujo lo nombra)				Elementos 145, 150 _____ 5.º dibujo _____ 3.º dibujo _____ 4.º dibujo _____ 2.º dibujo
146	24,0 (17-30+)	T	Nombra tres objetos				
147	24,4 (19-30+)	M	Imita trazos: vertical y horizontal				
148	24,7 (19-30+)	V	Señala siete dibujos (anótense en el elemento 130)				
149	25,0 (19-30+)	V	Nombra cinco dibujos (anótense en el elemento 130)				
150	25,2 (18-30+)	Y	Nombra el reloj, 2.º dibujo				
151	25,4 (18-30+)	S	Tablero anaranjado: completa el tablero rotado				
152	25,6 (18-30+)	X	Distingue tres objetos: taza, plato, caja				
153	26,1 (16-30+)	W	Muñeco roto: lo arregla perfectamente				
154	26,1 (19-30+)	H ¹	Tren de cubos				
155	26,3 (19-30+)	R	Tablero azul: completa el tablero en 150 segundos				
156	26,6 (19-30+)	O	Coloca las clavijas en 22 segundos				
157	27,9 (22-30+)	M	Dobla el papel				
158	28,2 (22-30+)	Z	Entiende dos preposiciones				
159	30,0 (22-30+)	R	Tablero azul: completa el tablero en 90 segundos				
160	30+ (22-30+)	R	Tablero azul: completa el tablero en 60 segundos				
161	30+ (22-30+)	H ¹	Construye una torre de 8 cubos				
162	30+ (21-30+)	H ¹	Concepto de unidad				
163	30+ (23-30+)	Z	Entiende tres preposiciones				

ESCALAS BAYLEY DE DESARROLLO INFANTIL

Escala de Psicomotricidad

HOJA DE ANOTACION

Apellidos y nombre _____ Edad _____ Sexo _____

	Año	Mes	Día		Puntuación directa	Índice de desarrollo *
Fecha del examen	_____	_____	_____	Escala Mental	_____	_____ IDM
Fecha de nacimiento	_____	_____	_____	Escala de Psicomotricidad	_____	_____ IDP
Edad	_____	_____	_____			

NOTA.—Si se aplican ambas Escalas (Mental y de Psicomotricidad) los datos que se solicitan en las líneas siguientes sólo se cumplimentarán en la Hoja de anotación de la Escala Mental.

Peso al nacer _____ N.º de orden de nacimiento _____

Dificultades prenatales o al nacer _____

Salud del niño _____

Lugar de nacimiento _____ Residencia habitual _____

Nombre de los padres _____

Padre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

Madre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

COMPOSICION DE LA FAMILIA														
	Padre	Madre	Hermanos									Otros niños viviendo con la familia		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
Márquese si vive en casa														
Edad aproximada														
Sexo: V (varón), M (mujer)														
Observaciones:														

Lugar del examen _____

Examinado por _____

OBSERVACIONES:

* La puntuación típica para la Escala Mental se denomina IDM (Índice de Desarrollo Mental), y para la Escala de Psicomotricidad, IDP (Índice de Desarrollo Psicomotor).



Traducido y adaptado por TEA EDICIONES, S. A., según acuerdo especial con el propietario original THE PSYCHOLOGICAL CORPORATION, que se reserva todos los derechos.

Copyright © 1969 by the Psychological Corporation. Copyright © 1977 by TEA Ediciones, S. A.

Edita: TEA EDICIONES, S. A. Fray Bernardino de Sahagún, s/n. Madrid-16. Imprime Aguirre Campano, Daganzo, 15 duplicado, Madrid-2. Depósito legal: M. 35.796 - 1977.

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
1	0,1	A	Levanta la cabeza, apoyada en el hombro del E.				
2	0,1	A	Ajuste postural cuando se le mantiene sujeto contra el hombro				
3	0,1	B	Movimientos laterales de cabeza				
4	0,4 (0,1-3)	B	Movimientos reptantes				
5	0,8 (0,3-3)	C	† Retiene la anilla roja				
6	0,8 (0,3-2)	C	* Movimientos bruscos de los brazos en libertad de acción				
7	0,8 (0,3-2)	C	* Movimientos bruscos de las piernas en libertad de acción				
8	0,8 (0,3-3)	A	Cabeza erguida: vertical				
9	1,6 (0,7-4)	A	Cabeza erguida y firme				
10	1,7 (0,7-4)	C	Levanta la cabeza: suspensión dorsal				
11	1,8 (0,7-5)	C ¹	Gira de la posición de costado a la posición de boca arriba				
12	2,1 (0,7-5)	B	Se eleva apoyándose en los brazos: prono				
13	2,3 (1-5)	D	Permanece sentado sostenido				
14	2,5 (1-5)	A	Mantiene la cabeza firme				
15	2,7 (0,7-6)		* Manos predominantemente abiertas				
16	3,7 (2-7)	E	† Cubo: Presión cúbito-palmar				
17	3,8 (2-6)	D	Permanece sentado sostenido ligeramente				
18	4,2 (2-6)	A	Cabeza en equilibrio				
19	4,4 (2-7)	C ¹	* Gira de la posición boca arriba a la posición sobre un costado				
20	4,8 (3-8)	F	Hace esfuerzos para sentarse				
21	4,9 (4-8)	E	† Cubo: Oposición parcial del pulgar (radial-palmar)				
22	5,3 (4-8)	F	Se da impulso para sentarse				
23	5,3 (4-8)	D	Permanece sentado momentáneamente, sin ayuda				
24	5,4 (4-8)	G	* Trata de alcanzar objetos con una mano				
25	5,6 (4-8)	H	† Intenta coger el caramelo				
26	5,7 (4-8)	G	* Gira la muñeca				
27	6,0 (5-8)	D	Permanece sentado sin ayuda 30 segundos o más				
28	6,4 (4-10)	C ¹	* Gira de la posición boca arriba a la de boca abajo				

• Puede ser observado incidentalmente

† Puede ser presentado durante la administración de la Escala Mental

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
29	6,6 (5-9)	D	Permanece sentado firmemente, sin ayuda				
30	6,8 (5-9)	H	† Coge el caramelo				
31	6,9 (5-10)	D	Permanece sentado sin ayuda, buena coordinación				
32	6,9 (5-9)	E	† Cubo: Oposición completa del pulgar (radial-digital)				
33	7,1 (5-11)	B	Avances previos a la fase de locomoción bípeda (señalar el método)				_____ Sobre el abdomen _____ Manos y rodillas _____ Manos y pies _____ Sentado y a saltos _____ Otros (describir):
34	7,4 (5-11)	I	Movimientos previos para andar				
35	7,4 (6-10)	H	† Caramelo: Presión parcial con los dedos (difícil)				
36	8,1 (5-12)	F	Se da impulso para ponerse en pie				
37	8,3 (6-11)	J	Se incorpora hasta la posición de sentado				
38	8,6 (6-12)	J	Se pone en pie apoyándose en un mueble				
39	8,6 (6-12)	G	† Junta cucharas o cubos: zona media				
40	8,8 (6-12)	I	Movimientos para andar				
41	8,9 (7-12)	H	† Caramelo: Presión fina (dedos)				
42	9,6 (7-12)	I	Camina con ayuda				
43	9,6 (7-14)	I	Se sienta				
44	9,7 (7-15)	G	† Palmotea (zona media)				
45	11,0 (9-16)	I	Permanece en pie sin ayuda				
46	11,7 (9-17)	I	Camina sin ayuda				
47	12,6 (9-18)	K	Se pone de pie: I				
48	13,3 (9-18)		† Lanza la pelota				
49	14,1 (10-20)	L	Camina de lado				
50	14,6 (11-20)	L	Camina hacia atrás				
51	15,9 (12-21)	M	Permanece sobre el pie derecho con ayuda				
52	16,1 (12-23)	M	Permanece sobre el pie izquierdo con ayuda				
53	16,1 (12-23)	N	Sube la escalera con ayuda				
54	16,4 (13-23)	N	Baja la escalera con ayuda				

† Puede ser presentado durante la administración de la Escala Mental

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
55	17,8 (13-26)	O	Trata de mantenerse de pie sobre la tabla				
56	20,6 (15-29)	O	Anda con un pie sobre la tabla				
57	21,9 (11-30+)	K	Se pone de pie: II				
58	22,7 (15-30+)	M	Permanece sobre el pie izquierdo, sin ayuda				
59	23,4 (17-30+)	P	Salta desde el suelo con ambos pies				
60	23,5 (16-30+)	M	Permanece sobre el pie derecho, sin ayuda				
61	23,9 (18-30+)	Q	Camina sobre una línea siguiendo su dirección				
62	24,5 (17-30+)	O	Tabla: permanece sobre ella con ambos pies				
63	24,8 (19-30+)	R	Salta desde el primer escalón				
64	25,1 (18-30+)	N	Sube la escalera sin ayuda: ambos pies en cada escalón				
65	25,7 (16-30+)	Q	Camina de puntillas unos pocos pasos				
66	25,8 (19-30+)	N	Baja la escalera sin ayuda: ambos pies en cada escalón				
67	27,6 (19-30+)	O	Tabla: intenta andar				
68	27,8 (20-30+)	Q	Camina hacia atrás: 3 metros				
69	28,1 (21-30+)	R	Salta desde el segundo escalón				
70	29,1 (22-30+)	R	Salto de longitud: de 10 a 35 cms. (anote la longitud)				Elementos 70, 76, 78 Intento 1 2 3 Longitud _____
71	30+ (22-30+)	K	Se pone de pie: III				
72	30+ (23-30+)	N	Sube la escalera: alternando los pies				
73	30+ (20-30+)	Q	Camina de puntillas: 3 metros				
74	30+ (24-30+)	O	Tabla: alterna los pasos en parte del recorrido				
75	30+ (23-30+)	Q	Mantiene los pies sobre la línea: 3 metros				
76	30+ (25-30+)	R	Salto de longitud: de 35 a 60 cms.				
77	30+ (24-30+)	P	Salta sobre una cuerda a 5 cms. de altura				
78	30+ (28-30+)	R	Salto de longitud: de 60 a 85 cms.				
79	30+ (30+)		Salta sobre un solo pie, 2 o más saltos				
80	30+ (30+)	N	Baja la escalera: alternando los pies				
81	30+ (28-30+)	P	Salta sobre una cuerda de 20 cms. de altura				

ESCALAS BAYLEY DE DESARROLLO INFANTIL

Escala de Psicomotricidad

HOJA DE ANOTACION

Apellidos y nombre _____ Edad _____ Sexo _____

	Año	Mes	Día		Puntuación directa	Índice de desarrollo *
Fecha del examen	_____	_____	_____	Escala Mental	_____	_____ IDM
Fecha de nacimiento	_____	_____	_____	Escala de Psicomotricidad	_____	_____ IDP
Edad	_____	_____	_____			

NOTA.—Si se aplican ambas Escalas (Mental y de Psicomotricidad) los datos que se solicitan en las líneas siguientes sólo se cumplimentarán en la Hoja de anotación de la Escala Mental.

Peso al nacer _____ N.º de orden de nacimiento _____

Dificultades prenatales o al nacer _____

Salud del niño _____

Lugar de nacimiento _____ Residencia habitual _____

Nombre de los padres _____

Padre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

Madre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

COMPOSICION DE LA FAMILIA														
	Padre	Madre	Hermanos									Otros niños viviendo con la familia		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
Márquese si vive en casa														
Edad aproximada														
Sexo: V (varón), M (mujer)														
Observaciones:														

Lugar del examen _____

Examinado por _____

OBSERVACIONES:

* La puntuación típica para la Escala Mental se denomina IDM (Índice de Desarrollo Mental), y para la Escala de Psicomotricidad, IDP (Índice de Desarrollo Psicomotor).



Traducido y adaptado por TEA EDICIONES, S. A., según acuerdo especial con el propietario original THE PSYCHOLOGICAL CORPORATION, que se reserva todos los derechos.

Copyright © 1969 by the Psychological Corporation. Copyright © 1977 by TEA Ediciones, S. A.

Edita: TEA EDICIONES, S. A. Fray Bernardino de Sahagún, s/n. Madrid-16. Imprime Aguirre Campano, Daganzo, 15 duplicado, Madrid-2. Depósito legal: M. 35.796 - 1977.

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
1	0,1	A	Levanta la cabeza, apoyada en el hombro del E.				
2	0,1	A	Ajuste postural cuando se le mantiene sujeto contra el hombro				
3	0,1	B	Movimientos laterales de cabeza				
4	0,4 (0,1-3)	B	Movimientos reptantes				
5	0,8 (0,3-3)	C	† Retiene la anilla roja				
6	0,8 (0,3-2)	C	* Movimientos bruscos de los brazos en libertad de acción				
7	0,8 (0,3-2)	C	* Movimientos bruscos de las piernas en libertad de acción				
8	0,8 (0,3-3)	A	Cabeza erguida: vertical				
9	1,6 (0,7-4)	A	Cabeza erguida y firme				
10	1,7 (0,7-4)	C	Levanta la cabeza: suspensión dorsal				
11	1,8 (0,7-5)	C ¹	Gira de la posición de costado a la posición de boca arriba				
12	2,1 (0,7-5)	B	Se eleva apoyándose en los brazos: prono				
13	2,3 (1-5)	D	Permanece sentado sostenido				
14	2,5 (1-5)	A	Mantiene la cabeza firme				
15	2,7 (0,7-6)		* Manos predominantemente abiertas				
16	3,7 (2-7)	E	† Cubo: Presión cúbito-palmar				
17	3,8 (2-6)	D	Permanece sentado sostenido ligeramente				
18	4,2 (2-6)	A	Cabeza en equilibrio				
19	4,4 (2-7)	C ¹	* Gira de la posición boca arriba a la posición sobre un costado				
20	4,8 (3-8)	F	Hace esfuerzos para sentarse				
21	4,9 (4-8)	E	† Cubo: Oposición parcial del pulgar (radial-palmar)				
22	5,3 (4-8)	F	Se da impulso para sentarse				
23	5,3 (4-8)	D	Permanece sentado momentáneamente, sin ayuda				
24	5,4 (4-8)	G	* Trata de alcanzar objetos con una mano				
25	5,6 (4-8)	H	† Intenta coger el caramelo				
26	5,7 (4-8)	G	* Gira la muñeca				
27	6,0 (5-8)	D	Permanece sentado sin ayuda 30 segundos o más				
28	6,4 (4-10)	C ¹	* Gira de la posición boca arriba a la de boca abajo				

• Puede ser observado incidentalmente

† Puede ser presentado durante la administración de la Escala Mental

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemen- to N.º	Edad de refe- rencia e inter- valo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
29	6,6 (5-9)	D	Permanece sentado firmemente, sin ayuda				
30	6,8 (5-9)	H	† Coge el caramelo				
31	6,9 (5-10)	D	Permanece sentado sin ayuda, buena coordinación				
32	6,9 (5-9)	E	† Cubo: Oposición completa del pulgar (radial-digital)				
33	7,1 (5-11)	B	Avances previos a la fase de locomoción bípeda (señalar el método)				_____ Sobre el abdomen _____ Manos y rodillas _____ Manos y pies _____ Sentado y a saltos _____ Otros (describir):
34	7,4 (5-11)	I	Movimientos previos para andar				
35	7,4 (6-10)	H	† Caramelo: Presión parcial con los dedos (difícil)				
36	8,1 (5-12)	F	Se da impulso para ponerse en pie				
37	8,3 (6-11)	J	Se incorpora hasta la posición de sentado				
38	8,6 (6-12)	J	Se pone en pie apoyándose en un mueble				
39	8,6 (6-12)	G	† Junta cucharas o cubos: zona media				
40	8,8 (6-12)	I	Movimientos para andar				
41	8,9 (7-12)	H	† Caramelo: Presión fina (dedos)				
42	9,6 (7-12)	I	Camina con ayuda				
43	9,6 (7-14)	I	Se sienta				
44	9,7 (7-15)	G	† Palmotea (zona media)				
45	11,0 (9-16)	I	Permanece en pie sin ayuda				
46	11,7 (9-17)	I	Camina sin ayuda				
47	12,6 (9-18)	K	Se pone de pie: I				
48	13,3 (9-18)		† Lanza la pelota				
49	14,1 (10-20)	L	Camina de lado				
50	14,6 (11-20)	L	Camina hacia atrás				
51	15,9 (12-21)	M	Permanece sobre el pie derecho con ayuda				
52	16,1 (12-23)	M	Permanece sobre el pie izquierdo con ayuda				
53	16,1 (12-23)	N	Sube la escalera con ayuda				
54	16,4 (13-23)	N	Baja la escalera con ayuda				

† Puede ser presentado durante la administración de la Escala Mental

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
55	17,8 (13-26)	O	Trata de mantenerse de pie sobre la tabla				
56	20,6 (15-29)	O	Anda con un pie sobre la tabla				
57	21,9 (11-30+)	K	Se pone de pie: II				
58	22,7 (15-30+)	M	Permanece sobre el pie izquierdo, sin ayuda				
59	23,4 (17-30+)	P	Salta desde el suelo con ambos pies				
60	23,5 (16-30+)	M	Permanece sobre el pie derecho, sin ayuda				
61	23,9 (18-30+)	Q	Camina sobre una línea siguiendo su dirección				
62	24,5 (17-30+)	O	Tabla: permanece sobre ella con ambos pies				
63	24,8 (19-30+)	R	Salta desde el primer escalón				
64	25,1 (18-30+)	N	Sube la escalera sin ayuda: ambos pies en cada escalón				
65	25,7 (16-30+)	Q	Camina de puntillas unos pocos pasos				
66	25,8 (19-30+)	N	Baja la escalera sin ayuda: ambos pies en cada escalón				
67	27,6 (19-30+)	O	Tabla: intenta andar				
68	27,8 (20-30+)	Q	Camina hacia atrás: 3 metros				
69	28,1 (21-30+)	R	Salta desde el segundo escalón				
70	29,1 (22-30+)	R	Salto de longitud: de 10 a 35 cms. (anote la longitud)				Elementos 70, 76, 78 Intento 1 2 3 Longitud _____
71	30+ (22-30+)	K	Se pone de pie: III				
72	30+ (23-30+)	N	Sube la escalera: alternando los pies				
73	30+ (20-30+)	Q	Camina de puntillas: 3 metros				
74	30+ (24-30+)	O	Tabla: alterna los pasos en parte del recorrido				
75	30+ (23-30+)	Q	Mantiene los pies sobre la línea: 3 metros				
76	30+ (25-30+)	R	Salto de longitud: de 35 a 60 cms.				
77	30+ (24-30+)	P	Salta sobre una cuerda a 5 cms. de altura				
78	30+ (28-30+)	R	Salto de longitud: de 60 a 85 cms.				
79	30+ (30+)		Salta sobre un solo pie, 2 o más saltos				
80	30+ (30+)	N	Baja la escalera: alternando los pies				
81	30+ (28-30+)	P	Salta sobre una cuerda de 20 cms. de altura				

ESCALAS BAYLEY DE DESARROLLO INFANTIL

Escala de Psicomotricidad

HOJA DE ANOTACION

Apellidos y nombre _____ Edad _____ Sexo _____

	Año	Mes	Día		Puntuación directa	Índice de desarrollo *
Fecha del examen	_____	_____	_____	Escala Mental	_____	_____ IDM
Fecha de nacimiento	_____	_____	_____	Escala de Psicomotricidad	_____	_____ IDP
Edad	_____	_____	_____			

NOTA.—Si se aplican ambas Escalas (Mental y de Psicomotricidad) los datos que se solicitan en las líneas siguientes sólo se cumplimentarán en la Hoja de anotación de la Escala Mental.

Peso al nacer _____ N.º de orden de nacimiento _____

Dificultades prenatales o al nacer _____

Salud del niño _____

Lugar de nacimiento _____ Residencia habitual _____

Nombre de los padres _____

Padre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

Madre: Nivel cultural _____ Ocupación _____

COMPOSICION DE LA FAMILIA														
	Padre	Madre	Hermanos									Otros niños viviendo con la familia		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
Márquese si vive en casa														
Edad aproximada														
Sexo: V (varón), M (mujer)														
Observaciones:														

Lugar del examen _____

Examinado por _____

OBSERVACIONES:

* La puntuación típica para la Escala Mental se denomina IDM (Índice de Desarrollo Mental), y para la Escala de Psicomotricidad, IDP (Índice de Desarrollo Psicomotor).



Traducido y adaptado por TEA EDICIONES, S. A., según acuerdo especial con el propietario original THE PSYCHOLOGICAL CORPORATION, que se reserva todos los derechos.

Copyright © 1969 by the Psychological Corporation. Copyright © 1977 by TEA Ediciones, S. A.

Edita: TEA EDICIONES, S. A. Fray Bernardino de Sahagún, s/n. Madrid-16. Imprime Aguirre Campano, Daganzo, 15 duplicado, Madrid-2. Depósito legal: M. 35.796 - 1977.

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
1	0,1	A	Levanta la cabeza, apoyada en el hombro del E.				
2	0,1	A	Ajuste postural cuando se le mantiene sujeto contra el hombro				
3	0,1	B	Movimientos laterales de cabeza				
4	0,4 (0,1-3)	B	Movimientos reptantes				
5	0,8 (0,3-3)	C	† Retiene la anilla roja				
6	0,8 (0,3-2)	C	* Movimientos bruscos de los brazos en libertad de acción				
7	0,8 (0,3-2)	C	* Movimientos bruscos de las piernas en libertad de acción				
8	0,8 (0,3-3)	A	Cabeza erguida: vertical				
9	1,6 (0,7-4)	A	Cabeza erguida y firme				
10	1,7 (0,7-4)	C	Levanta la cabeza: suspensión dorsal				
11	1,8 (0,7-5)	C ¹	Gira de la posición de costado a la posición de boca arriba				
12	2,1 (0,7-5)	B	Se eleva apoyándose en los brazos: prono				
13	2,3 (1-5)	D	Permanece sentado sostenido				
14	2,5 (1-5)	A	Mantiene la cabeza firme				
15	2,7 (0,7-6)		* Manos predominantemente abiertas				
16	3,7 (2-7)	E	† Cubo: Presión cúbito-palmar				
17	3,8 (2-6)	D	Permanece sentado sostenido ligeramente				
18	4,2 (2-6)	A	Cabeza en equilibrio				
19	4,4 (2-7)	C ¹	* Gira de la posición boca arriba a la posición sobre un costado				
20	4,8 (3-8)	F	Hace esfuerzos para sentarse				
21	4,9 (4-8)	E	† Cubo: Oposición parcial del pulgar (radial-palmar)				
22	5,3 (4-8)	F	Se da impulso para sentarse				
23	5,3 (4-8)	D	Permanece sentado momentáneamente, sin ayuda				
24	5,4 (4-8)	G	* Trata de alcanzar objetos con una mano				
25	5,6 (4-8)	H	† Intenta coger el caramelo				
26	5,7 (4-8)	G	* Gira la muñeca				
27	6,0 (5-8)	D	Permanece sentado sin ayuda 30 segundos o más				
28	6,4 (4-10)	C ¹	* Gira de la posición boca arriba a la de boca abajo				

• Puede ser observado incidentalmente

† Puede ser presentado durante la administración de la Escala Mental

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemen- to N.º	Edad de refe- rencia e inter- valo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
29	6,6 (5-9)	D	Permanece sentado firmemente, sin ayuda				
30	6,8 (5-9)	H	† Coge el caramelo				
31	6,9 (5-10)	D	Permanece sentado sin ayuda, buena coordinación				
32	6,9 (5-9)	E	† Cubo: Oposición completa del pulgar (radial-digital)				
33	7,1 (5-11)	B	Avances previos a la fase de locomoción bípeda (señalar el método)				_____ Sobre el abdomen _____ Manos y rodillas _____ Manos y pies _____ Sentado y a saltos _____ Otros (describir):
34	7,4 (5-11)	I	Movimientos previos para andar				
35	7,4 (6-10)	H	† Caramelo: Presión parcial con los dedos (difícil)				
36	8,1 (5-12)	F	Se da impulso para ponerse en pie				
37	8,3 (6-11)	J	Se incorpora hasta la posición de sentado				
38	8,6 (6-12)	J	Se pone en pie apoyándose en un mueble				
39	8,6 (6-12)	G	† Junta cucharas o cubos: zona media				
40	8,8 (6-12)	I	Movimientos para andar				
41	8,9 (7-12)	H	† Caramelo: Presión fina (dedos)				
42	9,6 (7-12)	I	Camina con ayuda				
43	9,6 (7-14)	I	Se sienta				
44	9,7 (7-15)	G	† Palmotea (zona media)				
45	11,0 (9-16)	I	Permanece en pie sin ayuda				
46	11,7 (9-17)	I	Camina sin ayuda				
47	12,6 (9-18)	K	Se pone de pie: I				
48	13,3 (9-18)		† Lanza la pelota				
49	14,1 (10-20)	L	Camina de lado				
50	14,6 (11-20)	L	Camina hacia atrás				
51	15,9 (12-21)	M	Permanece sobre el pie derecho con ayuda				
52	16,1 (12-23)	M	Permanece sobre el pie izquierdo con ayuda				
53	16,1 (12-23)	N	Sube la escalera con ayuda				
54	16,4 (13-23)	N	Baja la escalera con ayuda				

† Puede ser presentado durante la administración de la Escala Mental

Señálese la respuesta en la casilla correspondiente: P (Positiva), F (Fallo). Otros casos: O (Omisión), R (Rechazo), IM (Informe de la madre)

Elemento N.º	Edad de referencia e intervalo (meses)	Situación	Identificación del elemento	Puntuación			Observaciones
				P	F	Otros casos	
55	17,8 (13-26)	O	Trata de mantenerse de pie sobre la tabla				
56	20,6 (15-29)	O	Anda con un pie sobre la tabla				
57	21,9 (11-30+)	K	Se pone de pie: II				
58	22,7 (15-30+)	M	Permanece sobre el pie izquierdo, sin ayuda				
59	23,4 (17-30+)	P	Salta desde el suelo con ambos pies				
60	23,5 (16-30+)	M	Permanece sobre el pie derecho, sin ayuda				
61	23,9 (18-30+)	Q	Camina sobre una línea siguiendo su dirección				
62	24,5 (17-30+)	O	Tabla: permanece sobre ella con ambos pies				
63	24,8 (19-30+)	R	Salta desde el primer escalón				
64	25,1 (18-30+)	N	Sube la escalera sin ayuda: ambos pies en cada escalón				
65	25,7 (16-30+)	Q	Camina de puntillas unos pocos pasos				
66	25,8 (19-30+)	N	Baja la escalera sin ayuda: ambos pies en cada escalón				
67	27,6 (19-30+)	O	Tabla: intenta andar				
68	27,8 (20-30+)	Q	Camina hacia atrás: 3 metros				
69	28,1 (21-30+)	R	Salta desde el segundo escalón				
70	29,1 (22-30+)	R	Salto de longitud: de 10 a 35 cms. (anote la longitud)				Elementos 70, 76, 78 Intento 1 2 3 Longitud _____
71	30+ (22-30+)	K	Se pone de pie: III				
72	30+ (23-30+)	N	Sube la escalera: alternando los pies				
73	30+ (20-30+)	Q	Camina de puntillas: 3 metros				
74	30+ (24-30+)	O	Tabla: alterna los pasos en parte del recorrido				
75	30+ (23-30+)	Q	Mantiene los pies sobre la línea: 3 metros				
76	30+ (25-30+)	R	Salto de longitud: de 35 a 60 cms.				
77	30+ (24-30+)	P	Salta sobre una cuerda a 5 cms. de altura				
78	30+ (28-30+)	R	Salto de longitud: de 60 a 85 cms.				
79	30+ (30+)		Salta sobre un solo pie, 2 o más saltos				
80	30+ (30+)	N	Baja la escalera: alternando los pies				
81	30+ (28-30+)	P	Salta sobre una cuerda de 20 cms. de altura				