

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

INTELLECTUAL DEVELOPMENT AND DIETARY IODINE. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE

Insufficient iodine intake is known to cause iodine-deficiency disorders, among which is endemic goiter, one of the best-known nutritional deficiencies among the population. Nevertheless, other, more subtle disorders, which can only be diagnosed with specific tests, include alteration of neurologic development, with lower intelligence quotient scores, and hypacusis, which can lead to impaired social development and lower economic status. There are numerous reports of this problem. The present article discusses the most recent studies from Spain and elsewhere that demonstrate the association between iodine deficiency and general intellectual development.

Key words: Iodine deficiency in schoolchildren. Hypothyroxinemia. Intelligence quotient. Intellectually development.

Capacidad intelectual y yodo en la dieta. Evidencias clínicas y epidemiológicas

P. SANTIAGO FERNÁNDEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Centro de Diagnóstico. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

Es bien conocido que la deficiencia de yodo causa los trastornos por déficit de yodo, entre los que se incluye el bocio endémico como abanderado del déficit nutricional en la población; no obstante, otros trastornos más sutiles, que sólo se puede diagnosticar con pruebas exploratorias específicas, incluyen una alteración en el desarrollo neurológico con pérdida de puntuación en el cociente intelectual e hipoacusia de la población que lo padece, lo cual puede condicionar un menor desarrollo social y económico.

Son muchas las publicaciones que se refieren a este problema, por lo que se revisa los últimos estudios realizados en nuestro país y fuera de él que demuestran la relación entre el déficit de yodo y el desarrollo intelectual general.

Palabras clave: Yododeficiencia en escolares. Hipotiroidismo. Cociente intelectual. Desarrollo neurológico.

INTRODUCCIÓN

En 1990, Delange¹ publicó un artículo titulado «Les troubles dus a la déficience iodée», que recoge los efectos que el déficit de yodo tiene en el embrión, el feto, el recién nacido, el niño y el adulto. Ese autor hace especial hincapié en el impacto que el déficit de yodo conlleva para el desarrollo neurointelectual poblacional, que varía entre un retraso mental endémico y el cuadro completo de cretinismo endémico; asimismo adelanta algunos de los mecanismos fisiopatológicos que pueden dar lugar a tal situación.

No obstante, cuando hablamos de inteligencia, muchas veces confundimos este término con la capacidad de un individuo de realizar tareas concretas o desarrollar determinadas habilidades, pues es un concepto tan difícil de definir que aún en la actualidad se sigue debatiendo el tema.

Hay casi tantas definiciones de inteligencia como investigadores se han ocupado de estudiar el concepto. Sin embargo, 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. Estas 2 concepciones de la inteligencia serían considerarla una entidad compuesta o entenderla como una entidad simple. La primera tiene su origen en los trabajos de Binet², que concebía la inteligencia como una capacidad mental general compuesta por un conjunto de funciones cognitivas (comprensión, razonamiento, imaginación) que van perfeccionándose conforme se desarrolla la persona y sirven para resolver las tareas y los problemas que acompañan el crecimiento del individuo. 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 ta-

Correspondencia: Dra. P. Santiago Fernández.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Centro de Diagnóstico.
Complejo Hospitalario de Jaén.
Avda. Ejército Español, 10. 23007 Jaén. España.
Correo electrónico: Santiago11@auna.com

rea que el sujeto que se evalúa es capaz de realizar, de un conjunto de tareas de dificultad creciente) y más tarde el «cociente intelectual» (CI), calculado por primera vez (Stern, 1912) como la razón entre la edad mental (EM) y la cronológica (EC) ($CI = EM / EC \times 100$).

Pronto surgieron problemas de interpretación de este tipo de CI, ya que hay una clara falta de linealidad en la relación entre los dos tipos de edades, sobre todo desde el final de la adolescencia: la edad cronológica siempre avanza al mismo ritmo (una unidad por año); sin embargo, la edad mental no aumenta a la misma velocidad constante (la diferencia entre los 3 y los 6 años de edad mental es mayor que la que se da entre los 13 y los 16, y aún mayor si las edades son 23 y 26 años). Esto originó el abandono de este tipo de CI (llamado «CI de edad») y la adopción de un CI basado en la distribución normal de los resultados de una muestra poblacional de la misma edad del sujeto que se evalúa, siendo la media de tal distribución igual a 100 y la desviación típica, 15 o 16 (según las diferentes escalas)³. Este CI hace referencia al centil que el sujeto ocupa en la distribución normativa (un CI de 100 corresponde a un centil 50 y un CI de 116 [100 + 16] corresponde a una media más una desviación típica: centil 50 más el correspondiente a una desviación típica en esa muestra). Este tipo de CI (llamado «CI de desviación») fue introducido por Weschler⁴ en sus tests y posteriormente se ha extendido a otras muchas escalas, como las de Binet².

El CI de desviación sólo refleja el rendimiento intelectual del sujeto en relación con el de otros sujetos de su misma edad, pero no tiene un contenido evolutivo. No obstante, esto es suficiente para la mayoría de los fines para los que se usa estas pruebas. En este grupo se encuentran las escalas de inteligencia de Weschler⁴ para aplicarlas en adultos y niños preescolares y de primaria.

En cuanto a la segunda concepción de la inteligencia, una entidad simple, esta idea tiene su origen en la constatación de que, independientemente del número de aptitudes que mida un test de inteligencia, éstas siempre se correlacionan entre sí de forma directa. Utilizando el análisis factorial, se ha puesto de manifiesto que la inteligencia no es un conjunto de rasgos inconexos, sino que más bien señala la existencia de un factor general de inteligencia, conocido como factor G. El inicio de esta perspectiva suele situarse en Spearman⁵ en 1927, que defiende una conceptualización unitaria de la inteligencia. En su opinión, la inteligencia debe definirse a través de un factor simple y subyacente a todo tipo de actividad intelectual.

Entre las pruebas de inteligencia que evalúan el factor G más conocidas y usadas en la actualidad, están las de matrices progresivas de Raven⁶, las pruebas de dominós y las pruebas de factor G de Cattell⁷; la saturación en factor G de estas pruebas está en torno al 90%³. Los tests de factor G, al medir aquello que está en la base de toda capacidad intelectual, tienen la ventaja de centrarse principalmente en la aptitud natural (eliminando la influencia del aprendizaje específico), lo que permite mejores análisis del potencial individual. Estos tests incluyen: prueba de matrices progresivas (Raven, 1941 y 1981; Raven, Court y Raven, 1985), prueba de dominós y prueba de factor G de Cattell (Cattell, 1977)^{7,8}.

En este capítulo vamos a intentar desarrollar las evidencias anatomopatológicas, clínicas y epidemiológicas de relación entre déficit de yodo y desarrollo intelectual.

ETIOPATOGENIA DEL DAÑO CEREBRAL DEBIDO AL DÉFICIT DE YODO DURANTE EL PERÍODO PERINATAL: EVIDENCIAS ANATOMOPATOLÓGICAS

En el desarrollo del daño cerebral debido al déficit de yodo se ha implicado, por un lado, un déficit de hormonas

tiroideas maternas y fetales que son absolutamente imprescindibles para un adecuado desarrollo de la corteza cerebral fetal; por otro lado, también se ha implicado la deficiencia de selenio y la sobrecarga de tiocianatos⁹.

La acción de las hormonas tiroideas sobre el cerebro en desarrollo se ejerce a través de la unión de la triyodotironina (T3) a los receptores nucleares, la cual regula la expresión de genes específicos en diferentes regiones cerebrales que permiten el desarrollo de un programa específico^{10,11}. Pero la T3 útil para unirse a estos receptores nucleares es la producida localmente procedente de la tetrayodotironina (T4) materna a través de la acción de una enzima desyodasa (D2). Por lo tanto, la transferencia maternofetal de T4 a través de la placenta es vital para que todo este proceso se desarrolle. Hasta hace poco no se consideraba importante esta transferencia placentaria maternofetal de hormonas tiroideas; sin embargo, hoy día se conoce que en ratas, por ejemplo, se encuentra hormonas tiroideas en tejidos embrionarios y fetales antes del inicio de la función tiroidea fetal, lo cual ocurre alrededor de los 18 días de gestación. Los receptores nucleares para T3 están presentes en el feto hacia los 13 días de gestación y en el cerebro fetal a los 14 días. Por tanto, la T4 y la T3 halladas en estos tejidos fetales proceden de la madre. Asimismo, al término de la gestación casi el 17% de la T4 extratiroidea fetal es de origen materno¹². De forma similar, en humanos, la T4 se encuentra en el primer trimestre de gestación en el líquido amniótico hacia las 6 semanas de edad gestacional, mucho antes del comienzo de la función tiroidea fetal, lo cual ocurre alrededor de la semana 24 de gestación. El número de receptores para T3 y la cantidad de T3 unida a estos receptores en todo el cerebro se incrementa más de 10 veces entre las semanas 10 y 18 de gestación, antes del inicio de la función tiroidea fetal. Al término, un 20-50% de la T4 encontrada en sangre de cordón es de origen materno¹³.

Los signos clínicos de retraso en el desarrollo neurológico pueden ser explicados por el concurso de cambios bioquímicos e histológicos observados en modelos animales¹⁴.

Se han ido completando estudios iniciados anteriormente, en los que se observaba cambios histológicos en la corteza cerebral del tipo de cuerpos neuronales pequeños y más compactos, así como una disminución de las prolongaciones dendríticas y un retraso en la proliferación celular y la migración. Deficiencias en la mielinización se han observado en la corteza cerebral, visual y auditiva, el hipocampo y el cerebelo. Estos hallazgos, junto con un marcado descenso en el número y un retraso en la maduración de microtúbulos dentro de estas células, indican cambios potenciales en el sistema nervioso central respecto al eutiroidismo¹⁵. Como complemento de estos hallazgos, el modelo experimental desarrollado por Lavado et al¹⁴, consiste en alimentar ratas hembras con una dieta muy pobre en yodo (dieta LID), la misma dieta suplementada con cantidades fisiológicas de yodo (LID+I, controles de las ratas a LID) o la dieta habitual del criadero (*pellets*). Se inyecta a las hembras de cada grupo experimental con bromodesoxiuridina (BrdU) a edad embrionaria de 14, 15 y 16 días (subgrupo E14-16) o a edad embrionaria de 17, 18 y 19 días (subgrupo E17-19). Se estudió sus cerebros a los 40 días de vida posnatal, cuando las diferentes estructuras están ya bien definidas.

Con este protocolo, las hembras preñadas son muy hipotiroxinémicas, pero no son clínicamente hipotiroideas por tener concentraciones normales de T3 circulante. El número de fetos de cada camada y su peso son iguales que los de sus controles (madres LID+I o a *pellets*), al contrario de lo que ocurre en ratas realmente hipotiroideas, en las que tanto la T4 como la T3 circulantes son muy bajas y su capacidad reproductora está muy afectada.

Tanto en neocorteza como en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo de las crías de las madres LID hipotiroxinémicas había células BrdU+ heterotópicas que aparecieron en sustancia blanca subcortical (inyectadas a E14-E16) o en número aumentado en capa V (inyectadas a E17-E19), a costa del número que migra a la capa que les correspondería normalmente. En el hipocampo se observan numerosas células heterotópicas, tanto en CA1 como CA3. También aparecen alteraciones en la citoarquitectura de la zona de barriles.

Experimentos aún en curso con otro modelo experimental muestran que basta un período muy corto de hipotiroxemia materna moderada entre E13 y E15 para que se altere todo el proceso de migración de células cerebrales hacia la corteza somatosensorial y el hipocampo.

Todos estos efectos en ratas pueden ser reversibles si la suplementación tiroidea se realiza antes del final de la segunda semana de vida extrauterina. El desarrollo cerebral de las ratas es tal que la maduración posnatal corresponde a cambios en el cerebro humano que ocurren al final de la vida intrauterina.

EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

A lo largo de la historia han sido muchos los trabajos publicados que relacionan el déficit de yodo con la inteligencia y, por supuesto, no es una novedad la relación entre cretinismo y déficit de yodo, algo que, por otro lado, y gracias al cribado neonatal de tirotropina (TSH), se ha conseguido eliminar en nuestro país.

El verdadero problema, en el momento actual, no es el cretinismo, sino las alteraciones leves en el desarrollo intelectual, que conllevan, entre otras cosas, peor rendimiento escolar, dificultad para que los pueblos puedan superar el subdesarrollo económico y social, etc., dentro de una sociedad cada vez más exigente.

Desde aquellos primeros estudios publicados por el Dr. Marañón tras su primer viaje a Las Hurdes en el año 1922¹⁶ hasta nuestros días, son múltiples los trabajos publicados en relación con este tema, tanto en España como en el resto del mundo.

Se revisa los más recientes a partir de los estudios realizados por Escobar y Morreale en Las Hurdes¹⁶, separándolos entre los realizados en nuestro país y los realizados fuera de España.

ESTUDIOS REALIZADOS EN ESPAÑA

Las Hurdes

Estudio realizado entre 1980 y 1984, que comparaba una zona con déficit de yodo en la comarca de Las Hurdes Altas (Cáceres) y otra con adecuada ingesta de yodo (Madrid).

Se trata de un estudio psicométrico realizado en un total de 147 sujetos con edades comprendidas entre 6 y 14 años. En la primera sesión se aplicó el test de Bender, el WISX o WPPSI manipulativo y el test de la figura humana; en la segunda sesión se aplicaron las pruebas psicomotrices y en la tercera, las pruebas colectivas.

De los escolares hurdanos, más del 70% tenía bocio y un 70% tenía yodurias por debajo de 40 µg/l; había un alto porcentaje de escolares con cifras de tiroxina < 6 µg/dl. En Madrid, sólo un 16% tenía yodurias < 40 µg/l y sólo un 7% tenía valores de tiroxina < 6 µg/dl.

En cuanto al estudio psicométrico, las puntuaciones obtenidas en el área manipulativa por lo escolares de Las Hurdes correspondían a normal-bajo o inferior (según edades y escalas aplicadas). En el área perceptivomotriz, evaluada mediante el test de Bender, los resultados indican que los escolares de 6-8 años y de 9-12 años de Las Hurdes tenían

una edad madurativa menor; en la escala de maduración, los escolares de 12-14 años presentan déficit en las habilidades perceptivomotrices, y sólo un 21% de los escolares tenían un nivel madurativo adecuado. En el área psicomotriz se apreció un muy alto porcentaje de escolares en el nivel inferior al correspondiente a su edad. En la prueba del dibujo de la figura humana, que refleja los rasgos de personalidad, lo que más frecuentemente se manifestó fue inmadurez e inestabilidad emocional, ansiedad, tendencia al retraimiento y dificultades en comunicación, así como conductas agresivas (un 25-36% de los sujetos estudiados). Hubo un 24% de sujetos que presentaron signos indicadores de organicidad o lesión cerebral¹⁷.

Galicia

Se estudió a 3.872 escolares de 4 a 18 años de edad de las provincias de Lugo y La Coruña. Se encontró una prevalencia de bocio del 79,3%; en el 81,8% de los escolares la yoduria fue < 25 µg/l. Comparados con los escolares de la población general gallega, estos niños presentaban un retraso en el desarrollo pondoestatural.

Se les aplicó el test de Cattel, la escala de Weschler, el test de matrices progresivas de Raven, la escala de maduración mental de Columbia y los tests motores de Ozeretsky. Estos tests demostraron que cuanto mayor es el grado de bocio, menor es la media del cociente de inteligencia y mayor el porcentaje de niños con diagnóstico de nivel de inteligencia inferior (CI < 80). También se demostró que, en general, los resultados de los subtests manipulativos eran inferiores a los de los subtests verbales. Al mismo tiempo se observó que la media de CI fue menor en niñas que en niños, en adolescentes que en niños más pequeños y en los núcleos más pequeños de población respecto a los grandes (p de 0,01 a 0,001). Con el test de Ozeretsky se puso de manifiesto la existencia de un alto porcentaje de niños de área de bocio endémico con respuestas a los subtests motores que indicaron que la edad mental era inferior a la edad cronológica¹⁸.

Málaga

El objetivo del estudio fue determinar la relación entre capacidad auditiva y yoduria en una población escolar. Se practicó audiometría a 150 escolares de 6 a 14 años de edad, con medida de TSH, T3 Libre (T3L), T4 libre (T4L), tiroglobulina y yoduria en una muestra casual de orina. En los niños con bocio palpable había una relación inversa entre el dintel auditivo en todas las frecuencias y la yoduria. Niños con valores de tiroglobulina > 10 ng/ml tienen un dintel auditivo más alto en todas las frecuencias. Los niños con yodurias bajas y tamaño tiroideo por encima del percentil 95 tienen un riesgo de 3,86 de tener un dintel auditivo > 20 decibelios. Estos resultados concluyen que la profilaxis con yodo es necesaria para prevenir no sólo el bocio, sino otros trastornos causados por su déficit, como la agudeza auditiva¹⁹. En este sentido, uno de los primeros estudios realizados en España fue en la provincia de Teruel: entre un 3,8 y un 5,5% de los niños necesitaban una intensidad ≥ 40 decibelios para responder a la señal audiométrica en alguna frecuencia, lo que era más evidente entre los niños con bocio. Se encontró una correlación directa entre tener bocio palpable y disminución de la audición²⁰.

Jaén

En un estudio realizado entre 2000 y 2002²¹ con 1.209 escolares jienenses de 6 a 16 años, con características socioeconómicas similares (municipios de menos de 5.000 habitantes), se encontró una prevalencia de bocio del 19% y una

TABLA 1. Modelos de regresión logística

Modelos	Variable dependiente	β	EE β	OR	IC del 95%	p
Modelo 1	Yoduria	0,33	0,14	1,40	1,04-1,86	0,02
Modelo 2	Tiroglobulina	0,41	0,20	1,52	1,01-2,27	0,04
Modelo 3	Yoduria	0,47	0,22	1,61	1,04-2,46	0,03
Modelo 4	Tiroglobulina	0,37	0,21	1,45	0,96-2,18	0,08
	Yoduria	0,77	0,29	2,17	1,22-3,81	0,008
	Tiroglobulina	0,85	0,36	2,35	1,15-4,74	0,01
	Yoduria x tiroglobulina	0,72	0,45	2,17	0,85-4,96	0,10

EE β : error estándar de β ; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

mediana de yoduria de 90 $\mu\text{g/l}$; había un 54% de escolares con yodurias < 100 $\mu\text{g/l}$ y un 26,2% con yodurias < 50 $\mu\text{g/l}$. Había asimismo un 36,7% de escolares con valores de tiroglobulina > 10 ng/dl.

Se aplicó el test de Cattell como medida del CI (un test libre de influencias culturales que minimiza la influencia del conocimiento acumulado y la experiencia), el test visomotor de Bender, las pruebas de dígitos y claves del WISC y una escala de apreciación del comportamiento.

La media del CI de esta población fue de $97,2 \pm 17,1$, sin diferencias significativas entre sexos, nivel escolar o los diferentes municipios estudiados. Por el contrario, el CI ha sido significativamente menor en los escolares con yodurias < 100 $\mu\text{g/l}$ frente a los que tenían yodurias > 100 $\mu\text{g/l}$ ($96,4 \pm 17,46$ frente a $99,03 \pm 15,81$ $\mu\text{g/l}$; $p = 0,01$). El CI se ha correlacionado directamente con la yoduria ($r = 0,12$; $\beta = 0,026$; $p = 0,005$) e inversamente con la tiroglobulina ($r = -0,16$; $\beta = -0,378$; $p = 0,006$); esta correlación fue mayor entre las niñas. La TSH, la T4L y la T3L no se muestran asociadas con el CI.

El riesgo de tener un CI por debajo del percentil 25 (CI = 87,3) se asoció significativamente con una yoduria < 100 $\mu\text{g/l}$ (*odds ratio* [OR] = 1,40; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,04-1,86; $p = 0,02$) y con tener valores de tiroglobulina > 10 ng/ml (OR = 1,52; IC del 95%, 1,01-2,27; $p = 0,04$). Este riesgo se incrementó a 2,17 y 2,37, respectivamente, cuando en el modelo se introdujo una variable de interacción (yoduria x tiroglobulina) (tabla 1). Introducir en el modelo otras variables como el nivel de escolarización, la presencia de bocio o el sexo no modificó la fuerza de la relación entre la yoduria y la tiroglobulinemia con el CI.

En la tabla 2 se puede apreciar que hay un cierto gradiente de riesgo de tener un CI por debajo del percentil 25 en función de la yoduria. Considerando a los niños con yoduria ≥ 150 $\mu\text{g/l}$ como exentos de riesgo (OR = 1), la OR se incrementó desde 1,48 (IC del 95%, 0,85-2,56; $p = 0,16$) para los niños con yodurias > 100 y ≤ 150 $\mu\text{g/l}$ hasta 2,31 (IC del 95%, 1,25-4,21; $p = 0,007$) en los niños con yodurias ≤ 25 $\mu\text{g/l}$.

Cuando se dicotomiza la variable CI en menor o mayor de 70 y se la compara con la yoduria, muestra una relación con significación estadística ($p = 0,05$). El CI = 70 en la dis-

tribución de frecuencias de la muestra corresponde aproximadamente al percentil 7. Es decir, sólo el 7% de los niños quedan por debajo de ese límite, lo que limita la potencia estadística en los contrastes de hipótesis que se pueda hacer. A pesar de ello, la prevalencia de niños con CI menor de 70 entre los que han tenido una yoduria < 100 $\mu\text{g/l}$ ha sido del 8,5%, y en los niños con yoduria > 100 $\mu\text{g/l}$, del 5,5%. Esta diferencia es estadísticamente significativa (OR = 1,60; IC del 95%, 0,98-2,32; $p = 0,05$).

ESTUDIOS REALIZADOS FUERA DE ESPAÑA

Costa norte de Sicilia²²

El trabajo se realizó en la costa norte de Sicilia, en un lugar separado por las montañas Nebrodi, con municipios que tienen una población inferior a 6.000 habitantes expuesta a diferentes grados de déficit de yodo y se dividen en 3 áreas (tabla 3).

Se aplicó el test de Bender, que explora la capacidad perceptiva visual y la habilidad neuromotriz manual. El test se ve afectado por segmentos específicos de la función intelectual como, por ejemplo, la memoria. Cuando hay un resultado anormal en el test de Bender, se denomina déficit cognitivo endémico (ECD).

Los autores encontraron que el 14,4% de los escolares del área A y el 13,1% del área B daban un resultado defectuoso en el test, frente al 3% del área C, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Un resultado *borderline* fue encontrado en el 17,2% de las áreas A y B, frente a un 3,8% del área C; y un resultado de no defectuosos se encontró en el 69% de las áreas A y B, frente al 92,7% del área C.

Por otro lado, encontraron que había una alteración neuromuscular y neurosensorial en las áreas A y B en el 33,3% de los escolares que presentaban ECD, frente al 15,3% de los escolares que no tenían ECD ($p < 0,0005$).

Para evaluar el cociente intelectual, los autores aplicaron el test de Merrill, y los resultados mostraban que el 94,8% de los escolares que tenían un test de Bender defectuoso presentaban un CI < 90 y el 56,4%, un CI *borderline*.

TABLA 2. Prevalencia (%) y riesgo (OR) de tener un cociente intelectual (CI) por debajo del percentil 25 en función de valores decrecientes de yoduria ($\mu\text{g/l}$)

Yoduria	Niños con CI $\leq$ p25, %	β	EE β	OR	IC del 95%	p
> 150	16,5			1		
> 100 y $\leq$ 150	22,5	0,39	0,28	1,48	0,85-2,56	0,16
> 50 y $\leq$ 100	26,4	0,60	0,25	1,83	1,12-2,97	0,01
> 25 y $\leq$ 50	26,7	0,63	0,31	1,89	1,02-3,45	0,04
$\leq$ 25	30,1	0,83	0,31	2,31	1,25-4,21	0,007

Variable dependiente: CI = 0 (CI > p25); CI = 1 (CI $\leq$ p25); variables dependientes: yoduria (0,1) (> 100 $\mu\text{g/l}$ frente a $\leq$ 100 $\mu\text{g/l}$); Tg (0,1) ($\leq$ 10 ng/ml frente a > 10 ng/ml); EE β : error estándar de β ; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Características de la población estudiada en tres áreas geográficas diferentes de la costa norte de Sicilia

Área A	Área B	Área C (control)
n = 7.432 Cretinismo endémico Prevalencia de bocio, 70,3% Yoduria, 24,3 ± 16,44 µg/l	n = 10.992 Sin cretinismo endémico Prevalencia de bocio, 70,3% Yoduria, 31,3 ± 18,7 µg/l	n = 4.730 Área que sirve de control (viven al lado del mar) Prevalencia de bocio, 8,9% Yoduria, 82,4 ± 43 µg/l

Ese estudio demuestra que un número relevante de niños presumiblemente normales, nacidos de madres expuestas a déficit de yodo (importante y menos importante) en el norte de Sicilia, presenta un defecto en la capacidad perceptiva-visual y motriz. Este defecto cognitivo parece estar asociado con déficit de yodo y trastornos relacionados y se puede considerar endémico, especialmente si se compara su prevalencia con la encontrada en el área control (el 14 frente al 3,5%).

Irán²³

Los estudios se realizaron en escolares de 6 a 15 años de 3 áreas diferentes de Irán. Randan y Zagoon (tabla 4) son dos pueblos situados en regiones montañosas al norte de Teherán, conocidas por su endemia bociosa. La capital de Teherán es una región endémica con una alta prevalencia de bocio pero con una función tiroidea normal.

En ese estudio se aplicaron los tests de Bender, de Raven (que mide aptitud intelectual general) y el CI, y se determinó las hormonas tiroideas, la edad ósea y la edad psicológica y se practicó audiometría. No hubo diferencias significativas en el dintel auditivo entre las 3 poblaciones.

La conclusión más importante del estudio es que, en situaciones de déficit de yodo moderado, la función tiroidea y la exploración física pueden ser normales, mientras que hay un déficit en el desarrollo psicomotor y el CI.

Los hallazgos de Randan, donde la deficiencia de yodo es importante, se acompañan además de un descenso de la T4 y un aumento de la TSH en muchos sujetos. El retraso en la edad ósea y mental con respecto a la cronológica y el descenso del CI no relacionados con la TSH indican que se produjo daño cerebral permanente durante la vida intrauterina.

India²⁴

Se estudia 2 regiones con déficit de yodo importante y otros 4 pueblos que sirven de control (tabla 5), localizados todos en el este de Uttar Pradesh en India.

Se aplicaron diversos tests psicológicos: mazas, comprensión verbal y visual y una escala que medía la competencia y el esfuerzo.

En todos los tests aplicados, excepto en la comprensión verbal, hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. No obstante, se observó que los escolares procedentes de las zonas con grave déficit de yodo eran más lentos en el test de comprensión verbal.

Se encontró una correlación inversa entre el test de las mazas y la yoduria, lo que indica dificultad en el aprendizaje de los escolares procedentes de áreas con grave déficit de yodo.

Una correlación directa entre yoduria y comprensión visual y motivación indica que los niños procedentes de áreas con grave déficit de yodo son más lentos para comprender que los de áreas de moderado déficit de yodo. Esto se dio con los tests aplicados, excepto para la comprensión verbal por conversación libre, que es un discriminador muy pobre. Dentro del grupo con grave déficit de yodo, los más jóvenes comprenden las cuestiones que afectan sólo al área cognitiva más rápidamente que los de más edad.

La comprensión afecta a la formación de nuevas asociaciones que determinan una respuesta. Estas asociaciones generalmente se forman en el sistema nervioso central y específicamente en la corteza cerebral, lo que se conoce como engramas.

El déficit de yodo origina un significativo retraso de la formación y la consolidación de esos engramas.

La inferior representación de sujetos con grave déficit de yodo puede no deberse totalmente a alteraciones neurológicas. Puede ser por una menor estimulación psicológica en áreas endémicas, lo cual es necesario para el desarrollo normal psicológico. Se ha encontrado que la privación prolongada del estímulo afecta a la motivación de comunidades socioeconómicamente más atrasadas.

El resultado del estudio revela, en primer lugar, que los niños con grave déficit de yodo están menos motivados. Junto con el retraso del desarrollo neurológico de la etapa fetal, el déficit de yodo causa una escasez significativa en la

TABLA 4. Hallazgos de la exploración en los sujetos estudiados en las tres poblaciones sometidas a estudio en Irán

Randan	Zagoon	Teherán
n = 54 Prevalencia de bocio, 54% Yoduria, 12,3 ± 5,44 µg/l T4, 85 nmol/l Tirotropina, 5,3 mU/l Edad ósea < 2 años Edad mental < 2 años CI, 89 ± 16 Escolares con CI < 100, 83% Escolares con CI < 70, 9% Dintel auditivo, 13 ± 2,3 decibelios	n = 20 Prevalencia de bocio, 54% Yoduria, 18 ± 9,6 µg/l T4, 99 nmol/l Tirotropina, 3,6 mU/l Edad ósea normal Edad mental < 1,5 CI, 102 ± 12 Dintel auditivo, 13,9 ± 1,7 decibelios	n = 31 Prevalencia de bocio, 15% Yoduria, 35,8 ± 19,1 µg/l T4, 116 nmol/l Tirotropina, 2,5 mU/l Edad ósea normal Edad mental normal CI, 117 ± 12 Dintel auditivo, 12,4 ± 2,3 decibelios

TABLA 5. Características de la población estudiada en el grupo con déficit de yodo extremo y en el grupo control de la India

Grave déficit de yodo	Control (moderado déficit de yodo)
Prevalencia de bocio > 60%	Prevalencia de bocio < 10%
Cretinismo, 3,4%	No hay cretinismo
Yoduria (nmol/l), 219,84 ± 57,5	Yoduria (nmol/l), 449,14 ± 32,31
T4 (nmol/l), 90,36 ± 6,46	T4 (nmol/l), 123,7 ± 15,42
Tirotropina (mU/l), 6,23 ± 0,34	Tirotropina (mU/l), 4,85 ± 0,28

estimulación psicológica esencial para el desarrollo cognitivo normal.

En pueblos yododeficientes, la estimulación psicológica es débil por el hecho de que los grupos sociales que rodean a estos niños están disminuidos intelectualmente, son apáticos y están desmotivados; como consecuencia, los niños yododeficientes no encuentran un ambiente sociológicamente aceptable para adquirir nuevos conocimientos y varias capacidades cognitivas.

Italia²⁵

Durante un período de 10 años, se realizó un estudio retrospectivo del desarrollo neuropsicológico de los hijos de 16 mujeres que viven en un área con déficit moderado de yodo (área A) y de 11 mujeres control que viven en un área con suficiente nutrición de yodo (área B) y cuya función tiroidea ha sido monitorizada durante la gestación.

Se diagnosticó déficit de atención e hiperactividad (ADHD) a 11 (68,7%) de 16 niños del área A, pero a ninguno del área B. El CI general fue más bajo en el área A que en la B (92,1 ± 6,9 frente a 110 ± 10) y en los niños con ADHD comparados con los niños sin ADHD de la misma área y los niños control (88 ± 6,9 frente a 99 ± 2 y 110 ± 10, respectivamente).

De los 11 niños con ADHD, 7 (63,6%) nacieron de 7 madres del área A que tenían hipotiroxinemia al principio del embarazo, mientras que sólo 5 sin ADHD habían nacido de madres con hipotiroxinemia a las 20 semanas de gestación.

Por otro lado, sólo en niños que tienen resistencia generalizada a hormonas tiroideas se recogió similar prevalencia de ADHD. Esto indica un mecanismo patogénico común, que consistiría en la sensibilidad reducida de los receptores

nucleares de las hormonas tiroideas (resistencia generalizada de hormonas tiroideas) o reducción de la disponibilidad de T3 intracelular para la unión a receptores nucleares. Esto último podría deberse a la hipotiroxinemia materna por déficit de yodo, que resulta en una reducción crítica de la fuente de T3 intracelular disponible para el desarrollo cerebral fetal.

Estudios Cochrane

En la revisión realizada sobre los diferentes estudios de evidencia para la utilización de suplementos de yodo, hemos encontrado 3 estudios Cochrane que valoran este punto (tabla 6).

El primero de ellos, publicado por Mahomed et al²⁶ en 2000, tenía como objetivo valorar las ventajas de la suplementación de yodo antes y durante la gestación. En la revisión encontraron 3 estudios en los que se evaluó a 1.551 mujeres. En 2 de ellos se concluía que había una reducción de muerte al nacimiento y la primera infancia y, en general, un descenso de cretinismo endémico y mejor desarrollo psicomotor entre los 4 y los 25 meses de edad.

En otro estudio, publicado por Wu et al²⁷ en 2002, el objetivo fue comparar la suplementación con sal yodada con otras formas de yodación o placebo; se evaluaron 6 estudios y se vio una tendencia a la reducción de bocio con la sal yodada (no significativa en todos los estudios) y que se alcanza una mejoría de la nutrición yodada, aunque no se alcanzan lo recomendado por la OMS.

Por último, el estudio publicado por Angermayr et al²⁸ en 2004 tenía como objetivo valorar los efectos de la suplementación yodada y diferentes formas y dosis en la prevención de los trastornos por deficiencia de yodo. Se evaluaron

TABLA 6. Resumen de los tres estudios de evidencia obtenidos mediante revisión de la base Cochrane

Autor	Año	Objetivo	Resultados
Mahomed et al ²⁶	2000	Ventajas de la sal yodada antes o durante la gestación	3 estudios (n = 1.551) 2 estudios: reducción de muerte al nacimiento y primera infancia Reducción del cretinismo endémico Mejor desarrollo psicomotor entre 4-25 meses
Wu et al ²⁷	2002	Comparar la suplementación con sal yodada y otras formas de yodación o placebo	6 estudios Se ve una tendencia a la reducción de bocio con la sal yodada (no significativa en todos los estudios) Mejora la nutrición yodada aunque no se alcanzan los niveles de la OMS
Angermayr et al ²⁸	2004	Valorar los efectos de la suplementación yodada y diferentes formas y dosis en la prevención de los trastornos por déficit de yodo	26 estudios (n = 29.613 niños) Tendencia a reducción de bocio 1 estudio: diferencias significativas en el desarrollo físico Efecto positivo en medida de desarrollo cognitivo y psicomotor 1 estudio: descenso de la mortalidad infantil

26 estudios que incluían a un total de 29.613 niños. Los resultados revelaron una tendencia a la reducción del bocio, en un estudio hubo diferencias significativas en el desarrollo físico entre los escolares con deficiente nutrición y adecuada nutrición yodada, se encontró efecto positivo en la medida del desarrollo cognitivo y psicomotor en los niños adecuadamente nutridos y en un estudio se encontró un descenso de la mortalidad infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delange F. Les troubles dus a la déficiente iodée. *Acta Clin Belgica*. 1990;45:394-411.
2. Binet A. Les idées modernes sur les enfants. Paris: Flammarion; 1910.
3. Alonso Tapia J. Evaluación de la inteligencia y las aptitudes desde el enfoque factorial. En: Fernández Ballesteros R, editor. *Introducción a la evaluación psicológica*. Vol. 1. Madrid: Pirámide; 1992. p. 384-414.
4. Wechsler D. The measurement of adult intelligence scale. Baltimore: Williams and Wilkins; 1939.
5. Spearman C. The abilities of man. New York: McMillan; 1927.
6. Almeida LS, Buela G. Evaluación de la inteligencia general. En: Buela G, Sierra JC, editores. *Manual de evaluación psicológica*. Madrid: Siglo XXI; 1997.
7. Cattell RB, Cattell AKS. Test de factor G-Escala 1. Madrid: TEA; 1989.
8. Cattell RB, Cattell AKS. Test de factor G-Escalas 2 y 3. Madrid: TEA; 1994.
9. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage [editorial]. *Postgrad Med J*. 2001;77:217-20.
10. Bernal J (2005). The significance of thyroid hormone transporters in the brain. *Endocrinology*. 2005;146:1698-700.
11. Koibuchi N, Liu Y, Fukuda H, Takeshita A, Yen PM, Chin WW. Chin ROR α augments thyroid hormone receptor-mediated transcriptional activation. *Endocrinology*. 1999;140:1356-64.
12. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: Mateu S, Amarilla M, editores. *Yodo y salud en el siglo XXI*. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 105-44.
13. Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormones receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2620-3.
14. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003;111:1073-82.
15. Chan S, Kilby MD. Thyroid hormone and central nervous system development. Review. *J Endocrinol*. 2000;165:1-8.
16. Escobar del Rey F, Morreale G. Revisión de la obra médica de Gregorio Marañón. Puertollano: Puertollano; 2003. p. 23-94.
17. García I, Rubio C, Alonso E, Turmo G, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Alteraciones por deficiencia de yodo en Las Hurdes II. Evaluación del desarrollo psicomotor de escolares. *Endocrinología*. 1987;34 Supl 2:74-87.
18. Tojo R, Fraga JM, Escobar del Rey F, Rodríguez A, Martínez E, Vázquez y Esqueje C. Estudio del bocio endémico en Galicia. Repercusión sobre el crecimiento y desarrollo. *Endocrinología*. 1987;34 Supl 2:48-52.
19. Soriguer F, Millon MC, Muñoz R, Mancha I, López Siguero JP, Martínez Aedo MJ, et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid*. 2000;10:991-9.
20. Muñoz JA. Estudio epidemiológico del bocio endémico como expresión de la deficiencia de yodo en la provincia de Teruel [tesis]. Barcelona: Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona; 1991.
21. Santiago Fernández P, Torres Barahona 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.
22. Vermiglio F, Sidoti M, Finocchiaro MD, Battiatto S, Lo Presti VP, Benavenga S, et al. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient schoolchildren of an endemic goitre region in Sicily. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;70:379-84.
23. Azizi F, Sarshar A, Nafarabadi M, Ghazi A, Kimiagar M, Noohi S, et al. Impairment of neuromotor and cognitive development in Iodine-deficient schoolchildren with normal physical growth. *Acta Endocrinol*. 1993;129:501-4.
24. Tiwari BD, Godbole MM, Chattopadhyay N, Mandal A, Mithal A. Learning disabilities and poor motivation to achieve due to prolonged Iodine deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:782-6.
25. Vermiglio F, Lo Presti P, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mother exposed to mild-moderate iodine deficiency disorders in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6054-60.
26. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Maternal iodine supplements in areas of deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000135.
27. Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003204.
28. Angermayr L, Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD003819.