

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

Deficiencia de yodo y prematuridad

S. ARES SEGURA^a, J. QUERO JIMÉNEZ^a
y G. MORREALE DE ESCOBAR^b

^a*Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz.
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
Madrid. España.*

^b*Instituto de Investigaciones Biomédicas. CSIC. Madrid. España.*

IODINE DEFICIENCY AND PREMATURITY

Iodine is a trace element essential for the synthesis of thyroid hormones. Iodine deficiency is especially worrying in neonates, who must synthesize sufficient thyroid hormones to meet their hormonal requirements, since formula preparations for premature and term infants do not always contain adequate iodine. Worldwide, the main cause of hypothyroxinemia is iodine deficiency, which in turn is the main preventable cause of mental retardation and cerebral palsy.

Key words: Prematurity. Hypothyroxinemia. Iodine deficiency.

El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. La deficiencia de este oligoelemento es especialmente preocupante en el recién nacido, que debe sintetizar suficientes hormonas tiroideas para hacer frente a sus necesidades hormonales, ya que los preparados para alimentación de neonatos a término y prematuros no siempre contienen el yodo necesario. En el mundo, la mayor causa de hipotiroxinemia es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como la causa más importante de retraso mental y parálisis cerebral preventible.

Palabras clave: Prematuridad. Hipotiroxinemia. Deficiencia de yodo.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y 3,5,3'-triyodotironina (T3) son necesarias para el crecimiento y la maduración del sistema nervioso central, así como en la maduración ósea, pulmonar y cardíaca durante la vida fetal y neonatal¹⁻⁴. La secreción de hormonas yodadas por el tiroides fetal comienza a la mitad de la gestación, cuando comienza a madurar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides^{5,6}. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo normal del cerebro fetal durante la vida fetal y posnatal al menos hasta los 2 años de vida. Ambas hormonas contienen yodo, 4 átomos por molécula en el caso de la T4 y 3 en el caso de la T3. Los factores asociados a la hipotiroxinemia de la prematuridad son varios: el cese de trasferencia de tiroxina y yodo desde la madre a través de la placenta^{4,7}, la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, la inmadurez de la síntesis de las enzimas desyodadas y el metabolismo en los tejidos de las hormonas tiroideas, la deficiencia de yodo y las enfermedades neonatales⁶⁻¹¹. Los niños prematuros presentan concentraciones hormonales de T4 y T4 libre bajas^{11,12}, y el grado de hipotiroxinemia es mayor cuanto menor es la edad gestacional^{13,14}. Durante años se ha considerado que la hipotiroxinemia era una circunstancia «fisiológica y transitoria», como consecuencia de la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Pero varios estudios recientes han demostrado que las bajas concentraciones de hormonas tiroideas se correlacionan directamente con un peor desarrollo psicomotor en los niños prematuros¹⁵⁻¹⁹ y con el grado de hipotiroxinemia y su duración.

El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. La deficiencia de yodo produce una variedad de trastornos ampliamente estudiados. En el mundo, la principal causa de hipotiroxinemia es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como la causa más importante de retraso mental y de parálisis cerebral preventible^{20,21}. La gravedad del daño en el sistema nervioso central no sólo está relacionada con la deficiencia nutricional de yodo, sino también con la fase del desarrollo durante la cual se produce. La más grave se produce cuando esta

Correspondencia: Dra. S. Ares Segura.
Servicio de Neonatología. Hospital Infantil La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: sares.gapm05@salud.madrid.org

deficiencia de yodo aparece durante los primeros 2 trimestres de la gestación. El yodo ingerido por la madre debe ser suficiente para la síntesis de las hormonas tiroideas para sus propias necesidades y las del feto en desarrollo, además de aportar suficiente yodo para acumular yodo en el tiroides fetal para la síntesis de hormonas por el feto y posteriormente para suplir las necesidades del neonato. Un aporte inadecuado de yodo a la madre es especialmente peligroso en el caso de los niños que nacen prematuramente, que se ven privados del aporte materno de hormonas y de yodo antes de que su tiroides haya podido almacenarlo en cantidad suficiente, como lo habría hecho de haber nacido a término.

Alrededor del 20% de la población mundial se encuentra en situación de riesgo, y la mayoría se encuentra en países en vías de desarrollo, aunque hay áreas con deficiencia leve o moderada en países industrializados. La magnitud de este problema y la facilidad con la que se puede corregir llevaron a la Organización Mundial de la Salud, en su 43.^a reunión anual, a proponer la urgente eliminación de la deficiencia de yodo en el mundo para el año 2000. En la Organización de Naciones Unidas, en la Cumbre de la Infancia de 1990, se firmó una declaración que comenzaba con un llamamiento universal para dar a cada niño un futuro mejor («el desarrollo de la salud infantil y su nutrición es nuestra primera tarea»²¹), y se puede afirmar como derecho humano básico de la infancia que «todo niño tiene el derecho a una cantidad adecuada de yodo en su dieta» y «toda madre debe tener una nutrición adecuada de yodo para evitar que el niño tenga un desarrollo mental afectado por una carencia de este micronutriente esencial». La adecuada ingesta de yodo materna también asegura que la madre aporte cantidades adecuadas de yodo a través de la leche durante la lactancia y, por lo tanto, «la lactancia materna es la mayor fuente de yodo para el niño y se debe promocionar la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida»²²⁻²⁴. Pero el neonato puede encontrarse en una situación de deficiencia de yodo si la lactancia materna no es posible, como ocurre en la mayoría de los niños que nacen prematuramente.

El metabolismo de los niños prematuros presenta unas características especiales respecto a los niños a término. De lange et al²⁵⁻²⁷ encontraron que la excreción urinaria de yodo en los niños prematuros es 1,5 veces mayor que en los neonatos a término, y que por lo tanto los niños prematuros se encuentran frecuentemente en balance negativo de yodo. Como consecuencia, necesitan más yodo para construir sus depósitos intratiroideos. Propusieron que, para alcanzar la situación de balance de yodo positivo, los niños prematuros necesitarían un mínimo de 30 µg/kg/día (los niños a término, 15 µg/kg/día), y correspondería a una recomendación mínima diaria de 90 µg/día. Las recomendaciones fueron revisadas en 1992 por el Comité Internacional para el Control de los Trastornos por Deficiencia de Yodo (ICCID)²⁶ (tabla 1). El consenso fue que las fórmulas para niños prematuros contengan 20 µg de yodo/dl y las fórmulas de inicio, 10 µg/dl. Estas recomendaciones están por debajo del límite máximo de contenido de yodo para las fórmulas infantiles (100 µg/kg/día)²⁸. El contenido de yodo de las fórmulas para la alimentación de los lactantes se ha adecuado a las recomendaciones en los últimos años. El contenido de yodo de las fórmulas es muy variable de un preparado a otro, de una marca a otra y de un país a otro. Los datos obtenidos de nuestros estudios muestran que, aunque el contenido medio de las fórmulas de inicio y continuación se acerca a las recomendaciones, muchas de las fórmulas para alimentación infantil presentes en el mercado no tienen el mínimo contenido de yodo recomendado y sólo algunas alcanzan 10 µg/dl. No todas las fórmulas para prematuros alcanzan las nuevas recomendaciones de 20 µg/dl. Incluso si los prepara-

TABLA 1. Recomendaciones mínimas de yodo (OMS-UNICEF-ICCID) 2005

Grupo	Edad	RDA
Prematuros	0-5 meses	> 30 µg/kg/día
Recién nacidos a término		15 µg/kg/día
Niños	6-12 meses	90 µg/día
	1-3 años	90 µg/día
	4-6 años	90 µg/día
	7-10 años	120 µg/día
Adultos		150 µg/día
Embarazadas y madres lactantes		250-350 µg/día

dos alcanzan el contenido recomendado, y teniendo en cuenta el volumen de fórmula que los niños prematuros ingieren, la ingesta diaria de yodo está por debajo de las RDA más recientes (desde 1992) de > 30 µg/kg hasta los 2 meses de vida y la de los niños a término hasta al menos las 4-6 semanas de vida^{14,23}. Se considera a los niños prematuros como un grupo en riesgo de deficiencia de yodo y sus consecuencias, independientemente del estado de aporte de yodo en el resto de la población.

La deficiencia de yodo es uno de los principales factores que se asocian a la hipotiroxinemia, alteraciones de los parámetros de función tiroidea e hipotiroidismo neonatal transitorio²⁹⁻³². Por lo tanto, es importante evitar la deficiencia de yodo en los niños prematuros. Se debe asegurar que el aporte de yodo sea suficiente para que la glándula del niño prematuro pueda ir madurando, captando yodo y sintetizando hormonas tiroideas desde el nacimiento. También hay que utilizar las fórmulas con una concentración adecuada para asegurar que la ingesta sea al menos la mínima recomendada, incluso se podría añadir suplementos de yodo si la cantidad aportada por la fórmula fuese insuficiente.

Hasta ahora no había en la farmacopea española preparados adecuados de yoduro o yodato potásico en forma de tabletas o gotas para los niños. En la actualidad se comercializa un producto como complemento alimenticio en forma de monodosis para administración oral. Una presentación contiene 30 µg de yodo por vial y otra presentación contiene 90 µg de yodo por vial, de forma que se puede administrar yoduro potásico a los niños desde recién nacidos, incluso a recién nacidos prematuros ajustando la dosis por kilogramo de peso.

No hemos encontrado información sobre el contenido en yodo de los alimentos preparados para la alimentación de los niños cuando dejan la lactancia, por lo que la suplementación de su dieta con preparados minerales podría resultar aconsejable.

La nutrición parenteral se utiliza de forma habitual en la práctica clínica en todos los recién nacidos inmaduros inmediatamente, en las primeras horas de vida. Posteriormente se introduce la alimentación por vía enteral paulatinamente según las condiciones clínicas del paciente. En la actualidad las preparaciones utilizadas para la alimentación parenteral en recién nacidos presentan un contenido de yodo de 1 µg/ml¹⁵. No existen en la actualidad preparados para alimentación parenteral cuyo contenido de yodo sea superior. Las recomendaciones de administración de yodo por vía parenteral se establecieron hace unos años en 1 µg/kg/día, cantidades muy inferiores a las recomendaciones por vía oral, posiblemente basadas en la posible toxicidad del yodo por vía parenteral. La suplementación parenteral de yodo es más compleja, ya que precisa de una vía intravenosa y el mantenimiento de la esterilidad, hay más riesgo de infección y precisa de más personal sanitario para su manteni-

miento. En ausencia de otras fuentes de aporte de yodo, los recién nacidos que se encuentran alimentados con nutrición parenteral presentan una deficiencia de este micronutriente. No existen estudios amplios en los que se haya evaluado los requerimientos reales de los recién nacidos muy inmaduros alimentados con nutrición parenteral exclusiva o con nutrición enteral inicial con volúmenes pequeños de fórmula o leche materna. Los requerimientos reales de su metabolismo son difíciles de evaluar por diversos factores: las reservas de yodo intratiroideo son menores que las de los niños a término, presentan con más frecuencia balance de yodo negativo, ya que su tiroides no está maduro para almacenar todo el yodo que le llega, y son muy susceptibles a la toxicidad del exceso de yodo. En estudios piloto se ha descrito que la suplementación parenteral con cantidades de yodo aproximadas de 30 µg/kg/día produce balance positivo en el recién nacido, son cantidades seguras y no producen efectos secundarios³³. La suplementación enteral de yodo en el grupo de los niños muy inmaduros tiene teóricamente muchas ventajas. Estos factores nos llevan a pensar que la administración de suplementos vía enteral (por sonda nasogástrica o gotas orales) es eficaz, más fácil de administrar y más barata y no expone al paciente a mayor riesgo de infección sistémica.

MADURACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL FETO

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina en aparecer³⁴ y deriva del tubo digestivo. Hacia las 7 semanas, la glándula alcanza su posición definitiva en la parte anterior del cuello. Pesa entonces 1-2 mg. Es a partir de las 12 semanas cuando empieza a aumentar de peso aceleradamente. El peso medio del tiroides de los niños al nacer es de 1,5 g en zonas donde la ingesta de yodo es suficiente. En neonatos prematuros españoles el volumen de la glándula, medido por ultrasonido, varió desde 0,3 ml en prematuros de 1,3 kg hasta 0,9 ml en neonatos de 3,8 kg³⁵. La capacidad de concentrar yoduro in vivo no aparece hasta las 12-14 semanas, coincidiendo con la aparición de la estructura folicular y los espacios centrales que contienen coloide. El contenido en yodo de la glándula aumenta en función de su peso y la edad gestacional. Esta constante acumulación de yodo continúa después del nacimiento, y es positivo el balance de yodo durante todo el período neonatal y la infancia, ya que tiene que acumularse hasta llegar al contenido de yodo del tiroides del adulto, unos 10 mg (200 veces la cantidad presente en el neonato^{36,37}). La diferencia entre el yodo ingerido y el yodo excretado en la orina indica un balance positivo y mide la cantidad de yodo «retenido» que se va acumulando en su glándula. El yodo «retenido» aumenta desde un 40% del yodo ingerido en prematuros de unas 30 semanas hasta un 80% del ingerido en neonatos a término, lo que indica una creciente capacidad de la glándula para acumular yodo y compuestos yodados orgánicos^{14,23,38}. No se sabe a qué edad la ingesta y la excreción urinaria son prácticamente equivalentes y el balance de yodo se hace cero, como sucede en los adultos. La síntesis de cantidades apreciables de hormonas tiroideas in vivo no se produce en el feto hasta bien entrado el segundo trimestre de gestación. La hipófisis empieza a desarrollarse las 18-22 semanas, y hay un brusco aumento tanto del contenido de tirotropina (TSH) de la hipófisis como de sus concentraciones circulantes^{39,40}. Este aumento de la TSH se acompaña de un brusco aumento de la T4 circulante, cuyas concentraciones son muy bajas hasta las 24 semanas, mientras que la concentración de T3, muy baja prácticamente durante toda la vida fetal, sólo empieza a aumentar durante el tercer trimestre, pero sin alcanzar las concentraciones de la circulación materna.

TRANSFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS MATERNALES AL FETO. SU PAPEL EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las hormonas tiroideas son necesarias para el funcionamiento normal del cerebro toda la vida. Cuando la disfunción tiroidea ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC son irreversibles³⁴. Las tres situaciones mejor conocidas, pero no las únicas, en las que se encuentra una relación causal entre deficiente función tiroidea y daño del SNC son la deficiencia de yodo, el hipotiroidismo congénito y la hipotiroxinemia materna. En todas estas situaciones, el daño en el sistema nervioso central se produce durante las fases cruciales de su desarrollo, muchas de las cuales tiene lugar en el útero o en el período perinatal.

Deficiencia de yodo

En las situaciones de carencia crónica de yodo en el ser humano, las madres tienen concentraciones muy bajas de T4, aunque sean normales las de T3. En esta situación, los embriones y fetos son deficientes en T4 durante toda la gestación⁴¹⁻⁴³. Cuando empieza a funcionar, el tiroides fetal no puede compensar la falta de contribución materna, ya que tampoco dispone de yodo suficiente para la síntesis y la secreción de T4. Tampoco hay protección preferente del cerebro fetal por la T4 materna, ya que ésta es muy escasa para el mismo motivo: la carencia de yodo para su biosíntesis. En consecuencia, los tejidos fetales, incluido el cerebro, son muy deficientes en T4 y T3 durante fases muy importantes de la neurogénesis cerebral. Deben hacerse controles de la ingesta de yodo en la mujer embarazada y durante la lactancia. Se recomienda una cantidad mínima de yodo de 250-350 µg/día⁴⁴ para que la tiroxinemía materna sea normal y facilitar la síntesis hormonal por el tiroides fetal, así como su acumulación en la glándula antes del nacimiento y durante el período posnatal⁴⁵⁻⁴⁸.

MADURACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN EL NIÑO PREMATURO

La frecuencia del hipotiroidismo congénito es de aproximadamente 1 cada 3.000 nacidos vivos. Pero la prematuridad es mucho más frecuente y también se acompaña de muchos problemas de función tiroidea durante un período importante del desarrollo del SNC. Después del parto se interrumpe la transferencia de nutrientes, yodo y hormonas de la madre al feto. En el neonato a término, la interrupción de las conexiones vasculares con la madre se acompaña de un rápido aumento transitorio de la TSH circulante, seguido de un aumento transitorio más lento de la T4 (total y libre) y de la T3. Al cabo de unos 4-5 días, las concentraciones de T4 y T3 disminuyen hasta concentraciones similares a las encontradas en la sangre del cordón en el nacimiento y las de TSH, a concentraciones inferiores a las de ese momento. En los niños prematuros se observa asimismo un pico posnatal de TSH, pero menos marcado que en los neonatos a término, y lo es tanto menos cuanto mayor es su prematuridad⁴⁹. Como consecuencia, los neonatos prematuros tienen, en comparación con los recién nacidos a término, bajas concentraciones séricas de T4, T4L y T3, tanto más cuanto más prematuro haya sido su nacimiento^{38,50-55}. Estas concentraciones se igualan paulatinamente cuando los niños alcanzan una maduración (edad gestacional) similar a la de los niños que nacieron a término. Las alteraciones de los parámetros circulantes de la función tiroidea son más marcadas cuando la ingesta de yodo es insuficiente^{14,23}.

TABLA 2. Factores que favorecen la aparición de alteraciones de la función tiroidea en los recién nacidos prematuros

Interrupción brusca del aporte de yodo y T4 desde la madre
Desarrollo incompleto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas
Menor retención tiroidea del yodo ingerido
Menor volumen del depósito del coloide tiroideo («reserva funcional»)
Escasa síntesis de globulina transportadora (TBG)
Enfermedad neonatal grave y multiorgánica (disnea, hipoxia perinatal, etc.)
La administración de múltiples tratamientos que pueden influir en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas (dopamina, octreotida, corticoides, etc.)
Deficiencia o exceso de yodo

TABLA 3. Recién nacidos en circunstancias especiales que se encuentren en riesgo de deficiencia de yodo y/o alteraciones de la función tiroidea y precisan de monitorización de la función tiroidea durante el período neonatal

Recién nacidos con peso al nacimiento < 1.500 g
Recién nacidos con enfermedad neonatal grave o que precisan dosis altas de dopamina, dobutamina o medicamentos que puedan alterar la función tiroidea
Recién nacidos con nutrición parenteral exclusiva
Recién nacidos en los que se han utilizado desinfectantes yodados y cirugía mayor o que han recibido contrastes yodados en el período neonatal (radiología con contrastes o cateterismo cardíaco)
Niños con síndrome de Down u otras malformaciones mayores
Gemelos univitelinos
Recién nacidos hijos de madres con enfermedad tiroidea

Alteraciones transitorias de la función tiroidea de los niños prematuros

El niño prematuro puede desarrollar diferentes tipos de trastornos transitorios de la función tiroidea durante el período neonatal. Existen múltiples factores que pueden influir en la función tiroidea de los recién nacidos y una de las más importantes es la deficiencia de yodo (tabla 2).

Hipotroxinemia transitoria

La mayoría de los niños prematuros pasan por una etapa que se caracteriza por concentraciones circulantes de T4 y T4L bajas en comparación con las de los niños a término. Tal y como ocurre en el hipotiroidismo secundario y terciario, estas bajas concentraciones de hormonas tiroideas no se acompañan de una elevación compensatoria de las concentraciones de TSH. El grado de hipotroxinemia se relaciona directamente con la edad gestacional, y en la mayoría de los niños se normaliza espontáneamente a las 6-8 semanas de vida^{37,38,49,56}. En varios estudios^{38,49,56-61} se ha descrito la asociación entre la prematuridad, la gravedad de la enfermedad neonatal, las bajas concentraciones séricas de tiroxina y el retraso en el desarrollo psicomotor. El desarrollo posnatal del cerebro precisa que las concentraciones de tiroxina sean normales^{56,61,62}.

Hipotiroidismo primario transitorio

Los neonatos con hipotiroidismo transitorio presentan concentraciones de T4 total y libre muy bajas, y hay un aumento compensatorio de las concentraciones de TSH. La prevalencia del hipotiroidismo transitorio es mayor (0,4%) en los niños muy inmaduros (< 1.500 g)³⁷. La prevalencia del hipotiroidismo transitorio varía geográficamente en relación con la ingesta de yodo³⁸, por lo que se considera que la deficiencia de yodo es un factor coadyuvante de ese trastorno tiroideo. Este síndrome es infrecuente en las zonas donde la ingesta de yodo de la población es adecuada, pero es frecuente en áreas donde el aporte de yodo es límite y extremadamente frecuente en aquellas que presentan deficiencias de yodo moderada o grave. Es frecuente (1/600 recién nacidos vivos) en áreas con deficiencia de yodo leve, como Bélgica^{37,38}. Es aún más frecuente (11/100) y aparece también en recién nacidos en áreas de Europa con deficiencia de yodo más importante (Alemania central, sur de Italia), y aparece en un 10-14% de los recién nacidos en áreas con deficiencia de yodo grave (África)³⁷. Cuando se corrige la deficiencia de yodo, disminuye la frecuencia con la que aparecen estos casos de hipotiroidismo transitorio^{14,62}.

Hipertiropinemia transitoria

La hipertiropinemia transitoria se caracteriza por la aparición de concentraciones de TSH que siguen elevadas aun cuando tendrían que haber descendido al normalizarse la T4 total y libre. La duración de este trastorno varía desde unos días hasta varios meses. La etiología es desconocida en la mayoría de los casos (hipertiropinemia transitoria idiopática). También puede aparecer como consecuencia de un exceso de yodo o de su deficiencia³⁸. En general, los niños no precisan tratamiento, pero se debe seguir su evolución para poder excluir un hipotiroidismo primario.

CONTROL CLÍNICO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DEL INMADURO

En 1995, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) recomendaba realizar una segunda extracción de sangre para cribar el hipotiroidismo a los 14 días de vida en los recién nacidos prematuros, en los neonatos gravemente enfermos o sometidos a cirugía y en los gemelos.

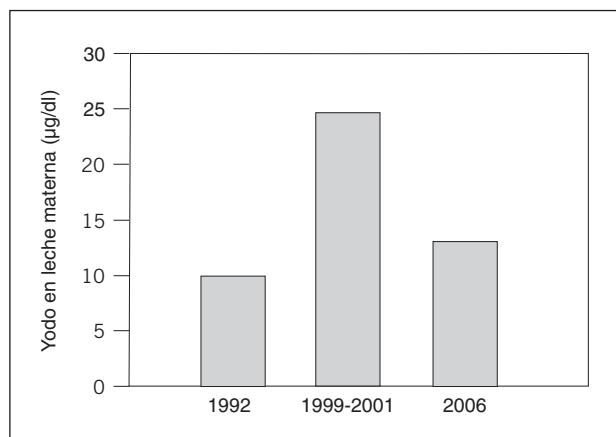
En la descripción previa de las alteraciones transitorias de la función tiroidea, quedó justificada la necesidad de realizar nuevos controles de laboratorio, para conocer el estado de la función tiroidea en momentos biológicamente diferentes de un paciente en concreto. En ese contexto, parece acertada las propuestas de Rappaport⁶³ y Frank et al⁶⁴ de determinar en los neonatos de menos de 1.500 g la TSH y la T4 al menos a las 2 y a las 4-6 semanas de edad, para poder diagnosticar e iniciar el tratamiento lo antes posible de los pacientes con hipotiroidismo transitorio de comienzo tardío, que pueden no ser diagnosticadas en el cribado convencional precoz. El Grupo de Tiroides de la SEEP y el grupo de trabajo del Servicio de Neonatología del Hospital Infantil La Paz, en colaboración con el Instituto de Investigaciones Biomédicas y el centro de Cribado de Enfermedades Metabólicas de la Comunidad de Madrid, proponen un protocolo de seguimiento de la función tiroidea de todos los niños en circunstancias especiales (tabla 3). Aun cuando se han descrito individualmente las alteraciones transitorias de la función tiroidea del recién nacido inmaduro, hay escasa información clínica relevante de este problema en el grupo de neonatos de muy bajo peso atendido, por lo general, en cuidados intensivos.

ESTUDIOS PREVIOS. ANTECEDENTES

La deficiencia de este oligoelemento es especialmente preocupante en el recién nacido, que debe sintetizar sufi-

TABLA 4. CANTIDADES MEDIAS DE YODO INGERIDAS POR KILOGRAMO DE PESO POR LOS NIÑOS PREMATUROS DURANTE EL PRIMER MES DE VIDA

	Media ± EE	Niños con ingesta < 30 µg/kg	Niños con ingesta > 30 µg/kg
Ingesta de yodo, µg/kg	15,7 ± 1,06	80%	20%
Ingesta de yodo procedente de leche materna, µg/kg	20,1 ± 2,1	74%	26%
Ingesta de yodo procedente de fórmula artificial, µg/kg	12,9 ± 1,0	87%	13%

*Fig. 1. Medias del contenido de yodo en la leche materna en 1992, 1999-2001 y 2006.*

cientes hormonas tiroideas para hacer frente a sus necesidades hormonales, ya que los preparados para alimentación de prematuros y neonatos no siempre contienen el yodo necesario. Pero incluso cuando el aporte de yodo es el adecuado y se ha llegado a una ingesta de yodo y a una edad gestacional equivalente a las de neonatos a término, las concentraciones séricas de T4L, T3 y tiroglobulina siguen siendo inferiores a las encontradas en éstos. Los estudios realizados en años anteriores en prematuros de 27-36 semanas de edad gestacional ingresados en el Servicio de Neonatología de La Paz pusieron claramente de manifiesto que la mayoría de estos niños presentaban una ingesta de yodo por debajo de las recomendaciones (tabla 4). También presentaban muy bajas concentraciones de T4L y T3 comparados con las de neonatos a término, y estas concentraciones tenían relación directa con la ingesta de yodo. Se estudió el contenido de yodo en la leche materna y se observó que no era distinto entre las madres de niños prematuros y las de niños a término (fig. 1). Se ha estudiado el desarrollo mental y psicomotor de estos prematuros a los 4 años de edad, y se ha encontrado que el índice de desarrollo psicomotor es inferior en los niños que tuvieron concentraciones bajas de T4 o T4L durante el período posnatal, sobre todo si esta situación se prolongó durante los primeros 2 meses de vida. En el grupo de niños entre 30 y 37 semanas de gestación, se aplicó la prueba de McCarthy (edad corregida) a los 4 años de vida. Los niños que presentaron concentraciones de T4 menores tuvieron baja puntuación en los índices de desarrollo psicomotor. En los niños de 25-30 semanas de gestación, los que tenían hipotiroxinemia presentaron diferencias significativas respecto a los niños de iguales edad y afección.

En el test de Brunnet-Lezine a los 2 años de vida, los índices que estaban relacionados en un mayor número de niños fueron el cociente de inteligencia general, el índice coordinación oculomotriz y conducta de adaptación a los objetos y el índice de lenguaje.

Se repitió el estudio en prematuros de menor edad gestacional (< 30 semanas), pero alimentados con fórmulas de mayor contenido en yodo que las usadas previamente, y se midió el desarrollo psicomotor a los 6, 12, 18 y 24 meses de edad. Se ha encontrado que, a pesar del mayor grado de prematuridad respecto a la de los niños del estudio anterior, los valores de T4, T4L y T3 son superiores. Una evaluación preliminar de los resultados indica que los niños con más problemas de desarrollo siguen siendo los que tuvieron una menor ingesta de yodo^{29,32,65}.

CONCLUSIONES

Una deficiencia de yodo durante el desarrollo fetal y posnatal puede dar lugar a déficit de desarrollo mental y psicomotor, tanto más graves cuanto mayor sea la deficiencia y cuanto antes se instaure. Muchos se han hecho irreversibles antes de la mitad de la gestación, por lo que hay que asegurar una ingesta adecuada de yodo (250-350 µg/día) mediante medidas de suplementación, desde el comienzo y, preferiblemente, antes del embarazo.

Las cantidades de yodo que pueden ser nocivas son de 100 a 1.000 veces mayores que las que se ingieren. Se relacionan invariablemente con el uso de medicaciones, antisépticos yodados (p. ej., povidona yodada) y medios de contraste radiológicos. No hay actualmente excusa alguna para seguir usando antisépticos que, aunque normalmente inocuos, son muy peligrosos durante el período que rodea al parto y el período posnatal, cuando pueden ser sustituidos con eficacia por otros preparados como la clorhexidina al 0,05%. No debe olvidarse que un bloqueo del tiroides del feto y del neonato, sobre todo cuando éste es prematuro, puede dar lugar a defectos irreversibles de maduración cerebral.

La carencia de yodo es un problema sanitario mundial que afecta al crecimiento y el desarrollo de millones de niños. Eliminar los trastornos causados por esta carencia es una prioridad mundial en salud pública por sus negativas consecuencias en el desarrollo del cerebro de los niños que nacen en zonas donde hay déficit de este mineral. La ingesta insuficiente de yodo se manifiesta a través de una serie de problemas muy variados, los llamados TDY, cuyas características dependen de la intensidad del déficit y el momento de la vida en que ocurra. Estos trastornos son la consecuencia de la producción insuficiente de tiroxina (la hormona de la glándula tiroides que es necesaria para el crecimiento y desarrollo de todos los órganos, especialmente del cerebro) a causa de la falta de yodo, e incluyen el bocio endémico a todas las edades y el incremento de los abortos, las malformaciones congénitas, la mortalidad fetal y las enfermedades ocasionadas durante el embarazo y el parto. En España, el 16 de febrero de 2004, el Ministerio de Sanidad y Consumo y UNICEF-Comité Español suscribieron un convenio de colaboración para promover la lactancia materna y prevenir los trastornos por carencia de yodo. Durante la firma del acuerdo, ambas instituciones destacaron la necesidad de tomar medidas para eliminar los TDY promocionando el consumo de pescado marino y sal yodada. La le-

che materna contiene más yodo que la mayoría de las fórmulas infantiles. La adecuada ingesta de yodo materna también asegura el aporte de cantidades adecuadas de yodo a través de la leche durante la lactancia. En este sentido, y con el fin de reducir la carencia de yodo entre la población, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha propuesto una serie de recomendaciones entre las que se incluye realizar campañas de información especialmente dirigidas a las mujeres embarazadas, a los profesionales sanitarios y a los responsables de la salud infantil (pediatras, educadores y centros educativos).

Los niños prematuros se encuentran en una situación de deficiencia de yodo. Es muy importante asegurar que el aporte de yodo a los recién nacidos sea suficiente (30 µg/kg/día) y que las fórmulas para la alimentación de los neonatos y los recién nacidos prematuros contengan el mínimo contenido de yodo recomendado^{45,48,65,66}.

BIBLIOGRAFÍA

- Williams FLR, Mires GJ, Barnett CA, Ogston SA, Van Toor H, Visser TJ, et al. Transient hypothyroxinemia in preterm infants: the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4599-606.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at two years of age. *New Engl J Med*. 1996;334:821-7.
- Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatric Res*. 1996;39:142-5.
- Calvo RM, Jauniiaux E, Gulbis A, Asuncion 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;87:1768-77.
- Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. *Recent Progr Horm Res*. 1977;33:59-116.
- Williams FLR, Simpson J, Delahunt C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al; with collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5314-20.
- Vulsma T, Gons MH, De Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New Engl J Med*. 1989;321:13-6.
- Murphy N, Hume R, Van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu S-Y, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: responsiveness to birth over the first 24 hours of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2824-31.
- Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med*. 1991;324:532-6.
- Hume R, Simpson J, Delahunt C, Van Toor H, Wu S-Y, Williams FLR, et al; with collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and inter-relationships. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4097-103.
- Pavelka S, Kopecky P, Bendlova B, Stobla P, Vitkova I, Vobruba V, et al. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. *Pediatr Res*. 1997;42:812-8.
- Kester MHA, De Mena RM, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3117-28.
- Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1704-12.
- Ibrahim M, Morreale de Escobar G, Visser TJ, Durán S, Van Toor H, Strachan J, et al. Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:F56-7.
- De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz L. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1986;61:862-6.
- Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1996;39:142-5.
- Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1988;63:1201-6.
- Lombardi FA, Pinchera A, Antonangeli L, Rago T, Chiovato L, Barragona S, et al. Mild iodine deficiency during fetal/neonatal life and neuropsychological impairment in Tuscany. *J Endocrinol Invest*. 1995;18:57-62.
- 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.
- Delange F, Bourdoux P, Chanoine JP, Ermans AM. Physiology of iodine nutrition during pregnancy, lactation, and early postnatal life. En: Berger H, editor. *Vitamins and minerals in pregnancy and lactation*. Nestle Nutrition Workshop Series. Vol. 16. New York: Vevey-Raven Press; 1988. p. 205-14.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. *Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination (WHO/NHD/01.1)*. Geneva: WHO; 2001. p. 107.
- Ares Segura S, Quero Jimenez J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child*. 1994;71:184-91.
- Ares S, Morreale de Escobar G, Quero J. Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro. *Am Esp Pediatr Supl*. 1999;125:47-51.
- Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. En: Delange F, Fisher DA, Malvoix P, editores. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger; 1985. p. 369-93.
- Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*. 2004;21:1-12.
- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77:217-20.
- Fisher DA. Upper Limit of iodine in infants formulas. *J Nutr*. 1989;119:1865.
- Morreale de Escobar G, Ares Segura S. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:713-5.
- Ares S, Garcia P, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine intake and urinary excretion in premature infants born after less than 30 weeks of gestation. *J Clin Ped Endocrinol*. 2004;17:509.
- Ares S, Garcia P, Quero J, Morreale de Escobar G. Parameters of thyroid function in premature infants born at 25-30 weeks of gestation. *J Clin Ped Endocrinol*. 2004;17:510.
- Ares S, Garcia P, Quero J, Morreale de Escobar G. Parameters of thyroid function in premature infants born at 25-30 weeks of gestation and their relation to pathology and medication during the neonatal period. *J Clin Ped Endocrinol*. 2004;17:511.
- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Neonatal iodine deficiency: clinical aspects. *J Ped Endocrinol Metab*. 2005;18:1257-64.
- Rogahn J, Ryan S, Wells J, Fraser B, Squire C, Wild N, et al. Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:F86-90.
- Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A, Escobar del Rey F. Thyroid hormones and the developing brain. En: Dussault JH, Walker P, editores. *Congenital hypothyroidism*. New York: Marcel Dekker; 1983. p. 85-126.
- Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 1995;84:58-62.
- Delange F, Bourdoux P, Chanoine JP, Ermans AM. Physiology of iodine nutrition during pregnancy, lactation, and early postnatal life. *Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation*. New York: Raven Press; 1988. p. 205-13.
- Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoer D, Fisher DA, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr*. 1984;105:462-9.
- Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. En: Delange F, Fisher DA, Malvoix P, editores. *Pediatric thyroidology*. Basel: Karger; 1985. p. 369-93.
- Fisher DA, Hobel CJ, Garza RBS, Pierce CA. Thyroid function in the preterm fetus. *Pediatrics*. 1970;46:208-16.
- Fisher DA, Odell WD, Hobel CJ, Garza R. Thyroid function in the fetus. *Pediatrics*. 1969;44:526-35.
- Escobar del Rey F, Mallol J, Pastor R, Morreale de Escobar G. Effects of maternal iodine deficiency on thyroid hormone economy of lactating dams and pups: maintenance of normal cerebral 3,5,3'-triiodo-L-thyronine concentrations in pups during major phases of brain development. *Endocrinology*. 1987;21:803-11.
- Escobar del Rey F, Pastor R, Mallol J, Morreale de Escobar G. Effects of maternal iodine deficiency on the L-thyroxine and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine contents of rat embryonic tissues before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology*. 1986;118:1259-65.
- Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology*. 1991;129:2663-73.
- Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*. 2004;21:1-12.
- Recommendations on iodine nutrition for mothers and infants in Europe. En: Delange F, Dunn JT, Glinoer D, editores. *Iodine deficiency di-*

- sorders in Europe: a continuing concern. New York: Plenum Press; 1993. p. 471-8.
46. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues. *Endocrinology*. 1985;117:1890-901.
 47. Wackerstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol*. 1995;42:353-8.
 48. Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. Current perspectives. *Endocr Rev*. 1993;14:94-106.
 49. Kok JH. Thyroid function in preterm infants with and without respiratory distress syndrome. Amsterdam: University of Amsterdam; 1985.
 50. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med*. 1981;304:702-12.
 51. Cuestas RA. Thyroid function in premature infants with RDS. *J Pediatr*. 1978;92:342-3.
 52. De Nayer P, Cornette C, Vanderschueren M, Eggermont E, Devlieger H, Jacken J, et al. Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984;21:149-53.
 53. John R, Bamforth FJ. Serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations in healthy fullterm, preterm and sick preterm neonates. *Ann Clin Biochem*. 1987;24:461-5.
 54. Kok JH, Tegelaers WHH, De Vijlder JM. Serum thyroglobulin levels in preterm infants with and without respiratory distress syndrome. A longitudinal study during the first 3 weeks of life. *Pediatr Res*. 1986;20:1001-3.
 55. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z, Murray F, Kulin HE, et al. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. *J Pediatr*. 1978;92:968-73.
 56. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 1996;39:142-5.
 57. Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infant. *Arch Dis Child*. 1988;63:1201-6.
 58. Verloove-Vanhorick SP, Verwey RA, Brand R. Neonatal mortality risk in relation to gestational age and birthweight. Results of a national survey of preterm and very-low-birthweight infants in the Netherlands. *Lancet*. 1986;1(8472):55-7.
 59. Zeben van-Van der Aa DM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Morbidity in very low birthweight infants: sequelae at the corrected age of 2 years in a geographically defined population in very preterm and VLBW infants in the Netherlands. *Lancet*. 1989;1:253-5.
 60. De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz LM, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1986;61:862-6.
 61. Reuss ML, Panetti N, Pinto-Martín 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;334:821-6.
 62. Morreale de Escobar G, Ares Segura S. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:713-5.
 63. Rapaport R. Thyroid function in very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate. *J Pediatr*. 2002;140:287-9.
 64. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*. 1996;128:548-54.
 65. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Neonatal iodine deficiency: clinical aspects. *J Ped Endocrinol Metab*. 2005;18:1257-64.
 66. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. The Spanish Preterm Thyroid group. Iodine during the neonatal period: too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:163-6.