

Indicaciones del tratamiento con yodo a las embarazadas. Situación en Bizkaia

Haurdunei iodoarekin tratatzeko egokiespenak. Bizkaiko egoera

P. Martul, L. Castaño, A. Aguayo, G. Grau, I. Rica, A. Vela en representación del Grupo Probacem

Hospital de Cruces. Bizkaia

Correspondencia: P. Martul. Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Bizkaia

Dedicatoria:

Los autores desean dedicar este trabajo al científico más relevante en Euskadi, en el campo de la Medicina, durante los últimos 30 años, es decir, al Prof. D. Juan Rodríguez Soriano.

Grupo Probacem:

- Servicio de Ginecología - Hospital de Cruces. I. Ocerin. • Unidad de Investigación - Hospital de Cruces. L. Castaño, R. Bilbao, A. Martín Pagola. • Servicio Gastroenterología Infantil - Hospital de Cruces. J. Carlos Vitoria. • Laboratorio de Hormonas - Hospital de Cruces. M.A. Aniel-Quiroga, M.A. Busturia. • Epidemiología Clínica - Hospital de Cruces. J.I. Pijoan. • Laboratorio Normativo de Salud Pública del Gobierno Vasco. M. Espada. • Psicología Infantil. G. Miranda. • Servicio de Endocrinología Infantil - Hospital de Cruces. A. Aguayo, G. Grau, I. Rica, A. Vela, P. Martul

NECESIDAD DEL YODO EN EL SER HUMANO

El yodo, elemento que pertenece a la familia de los halógenos, se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, aunque habitualmente en concentraciones bajas. Su nombre deriva del griego iodés (por el color violeta que presentan sus vapores). Es un elemento esencial, ya que es necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas. Su deficiencia conduce a hipotiroxinemia de diverso grado con disminución de la actividad de todas las células del organismo. Dentro del cuadro clínico habitual, la presencia de bocio es el signo más frecuente y más evidente. Sin embargo, su carencia es particularmente importante durante el período prenatal y primera infancia, al ser imprescindible para el desarrollo del sistema nervioso central. La deficiencia de tiroxina puede producir un daño cerebral irreversible⁽¹⁾. Se ha señalado repetidamente que la deficiencia de yodo es la principal causa de retraso mental prevenible en el mundo^(2,3). En un meta-análisis de 19 trabajos realizados en áreas de moderada a grave deficiencia de yodo se encontró en los niños una disminución media del cociente intelectual de 13,5 puntos respecto a la población general⁽⁴⁾.

ADQUISICIÓN DEL YODO POR EL ORGANISMO HUMANO

La superficie de la tierra es pobre en yodo, en contraste con los océanos a donde fue arrastrado por la nieve y lluvias en la época de las glaciaciones. Así, las zonas más erosionadas y las que tienen tierras inclinadas, junto con un fuerte régimen de lluvias son las más pobres en yodo. Como consecuencia el contenido de yodo de las plantas y de los animales que se nutren de ellas es escaso. La principal reserva de yodo

se encuentra en los océanos con un contenido en el agua marina de 50 a 60 µg/L. Los contenidos de yodo en los diferentes alimentos pueden variar notablemente de unas zonas a otras. Influye notablemente el contenido de las tierras, pero también las diversas modificaciones que pueden sufrir durante su producción y procesamiento: piensos con yodo, antisépticos yodados, sal yodada, etc. Los contenidos más altos de yodo se encuentran en los productos marinos (pescados, crustáceos y moluscos) y en alimentos a los que, ocasionalmente, se añade yodo (p. ej., leche). La sal marina tiene cantidades ínfimas de yodo por no incorporarse a la cristalización y por la volatilización que tiene lugar durante su proceso de obtención. La yodación de la sal ha demostrado, por lo común de su uso y su distribución general, el mejor sistema para conseguir una adecuada yodación de la población. Se consume de forma casi universal, su consumo es bastante estable o lo largo del año, el coste de su yodación es bajo y no afecta al color, olor ni sabor, su control es factible en el punto de producción y en el punto de consumo.

El yodo tiene una escasa capacidad de depósito en el organismo humano, en su mayor parte se encuentra en la glándula tiroides. La excreción urinaria de yodo se correlaciona bien con su ingestión. Por lo tanto, la determinación de la yoduria de 24 horas es un indicador fiable de la ingestión de yodo. Es lo indicado para un estudio individual, incluso recogiendo más de una muestra de 24 horas, lo que resultará más adecuado. La determinación de la yoduria en muestras casuales de orina puede ofrecer amplias variaciones, pero ha demostrado ser un indicador muy fiable de la ingesta de yodo en grupos poblacionales amplios. Las variaciones individuales se compensan y la yoduria obtenida en muestras casuales es equiparable a la de colecciones de orina de 24 horas, siempre que el número de indivi-

duos estudiados sea estadísticamente aceptable, por lo que se aconseja realizar 300 determinaciones para conseguir intervalos de confianza pequeños si se va a realizar un diagnóstico de la situación nutricional o evaluar la eficacia de una intervención⁽⁵⁾. Se ha señalado que la determinación de creatinina en orina, simultánea con la de yodo, en las muestras casuales ofrecería un grado superior de certeza, al disminuir el error secundario a las diferentes concentraciones que se dan con distintas diuresis. Con particular interés en la mujer embarazada en la que la diuresis diaria puede llegar a duplicarse y con una mayor excreción urinaria de yodo por un filtrado glomerular renal más elevado⁽⁶⁾. Sin embargo, no ha sido confirmado este posible beneficio respecto a los resultados analíticos obtenidos e incluso en casos de desnutrición calórica y proteica puede dar lugar a una sobrevaloración de la ingesta de yodo⁽⁷⁾.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL YODO

Para conocer el estado nutricional del yodo en una población se han utilizado diversos indicadores. Los más aceptados (por facilidad de ejecución, proyección de los resultados, coste, etc.) son los señalados en la tabla I, donde además, se indican los diferentes grados de importancia de la deficiencia en relación al porcentaje de la población afectada o los valores absolutos (en la yoduria).

En la tabla II se desarrollan los grados de deficiencia en relación a la yoduria.

NECESIDADES DE INGESTA DE YODO DURANTE EL EMBARAZO

Se ha determinado que las necesidades diarias de ingesta de yodo en la mujer embarazada no deben ser menores de 250 µg

TABLA I. INDICADORES DEL ESTADO DE DEFICIENCIA NUTRICIONAL EN YODO (OMS/UNICEF/ICCIDD)

Indicador	Población	Leve	Moderada	Grave
Volumen tiroideo por ecografía > p 97	Escolar	5-19,9%	20-29,9%	≥ 30%
Yoduria (µg/L)	Escolar	50-99	20-49	< 20
TSH > 5 mU/L (cribaje neonatal)	Neonatos	3-19,9%	20-39,9%	≥ 40%
Tiroglobulina sérica (ng/ml)	Todas	10-19,9	20-39,9	≥ 40

TABLA II. CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA NUTRICIÓN EN YODO BASADOS EN LA YODURIA (OMS/UNICEF/ICCIDD)

Mediana de la yodurias (µg/L)	Aporte de yodo	Estado nutricional
< 20	Insuficiente	Deficiencia grave de yodo
20-49	Insuficiente	Deficiencia moderada de yodo
50-99	Insuficiente	Deficiencia leve de yodo
100-199	Adecuado	Óptimo
200-299	Más que adecuado	Riesgo de producir hipertiroidismo dentro de los 5-10 años en grupos susceptibles
> 300	Excesivo	Riesgo de efectos adversos para la salud (hipertiroidismo tiroiditis autoinmune)

TABLA III. INGESTIÓN DIARIA DE YODO RECOMENDADAS POR OMS/UNICEF/ICCIDD

Población	Edad	Ingestión diaria (µg)
Niños	0-59 meses	90
Escolares	6-12 años	120
Hombres y mujeres	>12 años	150
Mujeres embarazadas		200
Madres que amamantan		200

(Tabla III). Los preparados con vitaminas y minerales (algunos de los cuales no llevan cantidades adecuadas de yodo en las dosis que se dan) no siempre son administrados o recomendados con la suficiente convicción como para que todas las embarazadas reciban aportes adecuados.

El estudio de los niveles de yoduria en el primer trimestre del embarazo es del máximo interés desde el punto de vista epidemiológico, al indicar la situación de las mujeres embarazadas y, por ende, de la población general. Con las mismas bases por las que han resultado fundamentales los estudios en otros grupos poblacionales, tales como los niños en edad escolar. La posibilidad añadida de evaluar la función tiroidea, permite

no sólo detectar casos de leve o moderado hipotiroidismo o hipotiroxinemia, sino su evolución en el segundo trimestre (tras la obligada corrección hormonal o de yodo) y su resultado en los neonatos. El poder conocer la situación en el segundo trimestre del embarazo añade un conocimiento invaluable de la evolución dentro del mismo grupo de mujeres y durante el mismo embarazo.

FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO

Debe destacarse la necesidad de la tiroxina (T-4) para el desarrollo neuronal del cerebro fetal durante el primer trimestre del

embarazo. Así, madres con leves grados de hipotiroxinemia, incluso con niveles de TSH normales (gracias a una compensación de los niveles circulantes de T-3) y sin anticuerpos tiroideos elevados, pueden tener niños con menor desarrollo intelectual al ser incapaces de proporcionar cantidades adecuadas de T-4 al feto⁽⁸⁾. En estos casos el *screening* al nacimiento (TSH y T-4) ofrece resultados normales, pero el desarrollo cerebral ha quedado claramente afectado. Según se desprende de estos estudios esta afectación no aparece cuando la hipotiroxinemia materna tiene lugar en el último trimestre del embarazo gracias a la producción fetal de T-4 y/o a la posibilidad de utilización de T-3 en esta fase^(9,10). Pero la T-3 es incapaz de producir una adecuada maduración cerebral.

Posiblemente a la misma base fisiopatológica se debe la comprobación de una afectación de 10,5 puntos de media en el cociente intelectual de los niños nacidos con madres con títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) durante el embarazo⁽¹¹⁾.

SITUACIÓN DE LA NUTRICIÓN DE YODO EN ESPAÑA

Actualmente se considera que España tiene un aporte adecuado de yodo para su población general, con una mediana de yoduria de 109 µg/L. Resultado basado en cinco trabajos regionales entre los años 1995 y 2002⁽¹²⁾.

En los últimos años se han publicado varios estudios en España sobre el estado nutricional de yodo en las mujeres embarazadas. Destaca el realizado en Madrid⁽¹³⁾ en el que se realizaron diversas mediciones de yoduria (en cada uno de los trimestres del embarazo), junto con determinaciones hormonales y de anticuerpos tiroideos en 419 embarazadas. Los niveles de yoduria eran francamente bajos: 80-90 y 94 µg/L

en cada trimestre. En Galicia se realizó un estudio multicéntrico con 400 embarazadas (100 de cada provincia), los resultados comunicados en el año 2001⁽¹⁴⁾ muestran yodurias con medianas de 58,7 µg/L en Lugo hasta 112,7 µg/L en Pontevedra. Los niveles de yoduria por debajo de 150 µg/L ofrecen un rango entre 61,5 y 87,4%. Un estudio realizado en Cataluña, en 148 embarazadas y presentado en el año 2002⁽¹⁵⁾ ofrece unas enormes variaciones entre las cuatro comarcas estudiadas con medianas de la yoduria entre 76 y 274 mg/L. Resultados con yodurias muy bajas (mediana < de 100 µg/L) fueron encontrados en el estudio realizado con 520 embarazadas en Málaga⁽¹⁶⁾ en el 2003. Incluso en Asturias, donde desde hace años se iniciaron estudios que condujeron a intensas campañas de yodoprofilaxis se encuentran con yodurias adecuadas para la población general. Pero en 89 embarazadas seleccionadas casi un 50 % tienen niveles por debajo de los deseables para el embarazo, a pesar del uso constatado de sal yodada (de lo que resulta que esta vía de administración de yodo es insuficiente durante el embarazo)⁽¹⁷⁾.

EL PRESENTE ESTUDIO

Material y métodos

Inicialmente se planificó un estudio de las mujeres embarazadas a lo largo de un año que dependen del área sanitaria del Hospital de Cruces. Habitualmente son cerca de 5.000 mujeres las que dan a luz en el Hospital de Cruces cada año. Con criterios basados en la realidad, y aún contando con la colaboración de todo el personal sanitario de la zona, se pensó en alcanzar aproximadamente un número total de 3.000 mujeres. Actualmente en el seguimiento obstétrico de la mujer embarazada se realizan un mínimo de dos consultas a lo largo del embarazo (3º y 6º mes) en las cuales se obtienen

muestras de sangre para diversos análisis. Se incluyó en estas visitas la obtención de muestras para el presente estudio evitando así, molestias adicionales a las mujeres embarazadas y al personal sanitario. Un miembro del grupo de investigadores contactó con todos y cada uno de los médicos obstetras del área y con las correspondientes matronas, quienes inicialmente, aceptaron colaborar en este estudio. Posteriormente, se celebró una reunión conjunta para estandarizar claramente todos los métodos de recogida de muestras. Dado que fuera de algún caso aislado todas estas mujeres iban a tener el parto en el Hospital de Cruces los estudios habituales de los recién nacidos constituirán parte del estudio. Es decir TSH y tiroxina neonatal en papel de filtro y estudio de la audición. La posibilidad de un último estudio materno en ese momento se desechó por las dificultades para lograrlo: diferentes turnos de matronas incluyendo noches y fines de semana, etc.

Se obtuvieron muestras de sangre para las determinaciones de tiroxina libre, T-3 y TSH y para anticuerpos antiperoxidasa (método: inmunoensayo por quimioluminiscencia –sistema *Immulate 2000*– DPC). También una muestra de orina de ese momento para determinación de yodo (método HPLC –según técnica que previamente ha sido ampliamente contrastada–) y creatinina (método: *Diagnostic Creatinine 80*). A destacar que ya en las visitas actuales se realizan análisis de bioquímica general y hematimetría a cuyos resultados se podrá acceder. Todas las muestras fueron enviadas inmediatamente al laboratorio donde se almacenaron e identificaron con la incorporación de los datos personales y clínicos a la base de datos establecida con este fin.

Resultados y discusión

Se presentan los resultados hasta ahora obtenidos, ya que el estudio todavía está en fase de realización.

Las diferencias en el número de participantes por parte de cada centro (Tabla IV) se debe no sólo a la afluencia de personas, sino, fundamentalmente, al grado de colaboración encontrado que llegó a ser casi testimonial en 2 ó 3 de los que se preveía una intensa participación.

Hay que destacar que aún con los criterios más laxos los niveles de yoduria del primer trimestre son notablemente bajos (Tabla V). No llega a un 10% de las mujeres con cifras superiores a los 200 µg diarios. Incluso para una población general (fuera del embarazo) la situación es muy preocupante, porque sólo el 21% sobrepasan los niveles de 150 µg / día. La mediana de los niveles de yoduria por gramo de creatinuria es de 89, lejos de los 250 recomendables. En el 2º trimestre se detecta una apreciable mejora, aunque la media de 154 todavía no se acerca a los niveles deseables. Un 32% de estas mujeres sobrepasan los 200 µg de yoduria por gramo de creatinina, y un 20% tienen un adecuado aporte de yodo.

Todas las muestras recogidas en el segundo trimestre corresponden a mujeres de las que se obtuvo una primera muestra en el primer trimestre. El menor número de muestras en el segundo trimestre es la consecuencia de diversos factores, tales como épocas vacacionales que influyeron, tanto en las pérdidas de citas de las mujeres embarazadas como en las sustituciones de las matronas.

Las determinaciones de yodo en orina, en muestras casuales, sin relación a la diuresis de 24 horas y sin el control de la determinación simultánea de creatinina, ofrecieron los siguientes resultados (Tabla VI):

De la comparación de las mismas muestras (Tabla VII), tanto en el primer como segundo trimestre, queda claro que en estudios poblacionales no hay diferencias cuando se corrigen los resultados en relación a la creatinina eliminada por orina. Descartando que la elevación de la diuresis durante el embarazo produzca cambios de

TABLA IV. NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN CENTROS DE SALUD

Centro	Pacientes
Barakaldo	866
Santurce	523
Cruces	230
Leioa	185
Algorta	173
Sestao	131
Zalla	92
Areeta	16
Portugalete	5
Otros	2
Total	2.223

TABLA VI. VALORES DE YODO EN ORINA

Valores µg I/g creatinina	Yodo 1º trimestre		Yodo 2º trimestre	
	Nº	%	Nº	%
< 50	379	17,29	87	6,20
50-99	900	41,07	372	26,55
100-150	473	21,58	314	22,41
151-200	204	9,31	235	16,77
201-250	106	4,83	135	9,35
> 250	129	5,88	264	18,84
Total	2.191	100	1.401	100
Mediana	88		140	

interés estadístico y epidemiológico. Esto supone un ahorro económico (reactivos) y en tiempo (técnicos de laboratorio) muy significativo.

Los niveles de TSH en plasma entran dentro del rango normal de la población general (Tabla VIII). El nivel menor encontrado el primer trimestre ($p < 0,05$ respecto al segundo) se atribuye a los efectos tirotrópicos de los altos niveles de secreción de la gonadotropina coriónica humana. No se han incluido a ocho pacientes que fueron retiradas del estudio al detectarse niveles de TSH superiores a 10 µU / ml ni a 16 por niveles suprimidos coincidentes con hipertiroidismos.

TABLA V. YODO/CREATININA EN ORINA

Valores µg/g	1º trimestre		2º trimestre	
	Nº	%	Nº	%
< 50	354	16,15	44	3,14
50-99	917	41,85	297	21,19
100-150	471	21,49	336	23,98
151-200	249	11,36	275	19,62
201-250	88	4,01	171	12,20
> 250	112	5,11	278	19,84
Total	2.191	100	1.401	100
Mediana	89		154	
< 100 µg/g		58%		24%
< 200 µg/g		90%		68%

TABLA VII. COMPARACIÓN ENTRE YODO/CREATININA Y YODO EN ORINA

Valores µg/g	Yodo/creatina 1º trimestre		Yodo 2º trimestre	
	Nº	%	Nº	%
< 50	354	16,15	379	17,29
50-99	917	41,85	900	41,07
100-150	471	21,49	473	21,58
151-200	249	11,36	204	9,31
201-250	88	4,01	106	4,83
> 250	112	5,11	129	5,88
Total	2.191	100	2.191	100
Mediana	89		88	
Trimestre	Correlación			
Primero	0,78			
Segundo	0,71			

En los datos sobre tiroxinemia quedan excluidas aquellas 24 mujeres que tenían niveles alterados de TSH y/o de tiroxina (Tabla IX).

Finalmente, en la figura 1 se exponen los resultados de las determinaciones de los anticuerpos antiperoxidasa con un 10% de positividad en el primer trimestre para caer al 7,9% en el segundo. Resultados similares a los de otros autores. Justificándose el descenso por la disminución de la autoinmunidad a lo largo del embarazo.

TABLA VIII. TSH EN 1^{er} Y 2^o TRIMESTRES

	Muestras	Mediana	ξ	(± SD)
1er trimestre	2.202	1,27	1,53	1,25
2º trimestre	1.400	1,75	1,95	1,09

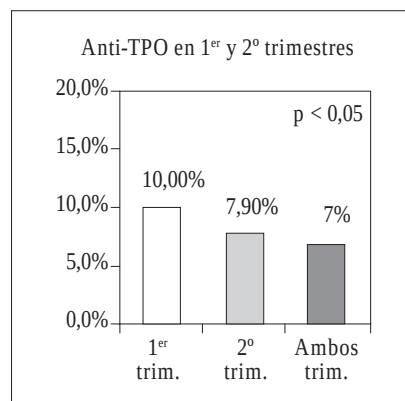


Figura 1. Anticuerpos antiperoxidasa.

En nuestro medio es recomendable la yodación de la sal como método para conseguir que la población general reciba los aportes adecuados de yodo. Hay varias razones que avalan esta recomendación⁽¹⁸⁾:

- La sal es prácticamente consumida por todo el mundo.
- Su consumo es bastante estable a lo largo del año.
- La producción está limitada a pocas áreas geográficas.
- La tecnología para yodar la sal es simple y el costo de sólo 0,03 € por persona al año.
- La yodación no altera el color, el sabor ni el olor de la sal.
- El contenido de yodo puede ser monitorizado en los lugares de producción, venta y consumo.

Durante el embarazo y la lactancia las necesidades aumentadas de yodo pueden suplementarse con alguno de los preparados con minerales y vitaminas. Recientemente ha aparecido en el mercado un preparado de yoduro potásico con comprimidos de 100 y 200 µg. Esto permite una adecuada

TABLA IX. TIROXINEMIA EN 1^{er} Y 2^o TRIMESTRES

	Muestras	Mediana	ξ	(± SD)	P 10
1er trimestre	2.200	1,32	1,34	0,25	1,09
2º trimestre	1.400	1,11	1,11	0,15	0,92

suplementación, incluso en el período pregestacional, con lo que las primeras e importantes semanas del embarazo estarán adecuadamente cubiertas.

Conclusiones

1. Del presente estudio se deduce que en Bizkaia la población femenina en edad fértil se encuentra en una situación de grave deficiencia de yodo.
2. A partir del primer trimestre del embarazo, tras la primera consulta obstétrica, mejora su situación, pero sigue siendo deficitaria de yodo para los mínimos requeridos por diferentes organismos sanitarios mundiales.
3. Los niveles medios de tiroxina libre se encuentran dentro de los límites de la normalidad. Los niveles de TSH, aunque son normales están más bajos en el 1^{er} trimestre del embarazo, lo que es atribuible a la secreción de gonadotropina coriónica.
4. Los anticuerpos anti-TPO disminuyen en el 2º trimestre del embarazo, como reflejo de la habitual disminución del sistema autoinmunitario en esta fase.
5. La comparación entre los resultados de la yoduria y de su valoración en relación a la creatinuria no ofrece diferencias, por lo que se deduce que no se precisa medir la creatinuria buscando una mayor fiabilidad.
6. El previsto estudio de los niveles de TSH y tiroxina total en los recién nacidos de las mujeres estudiadas, junto con la evaluación neurológica y psicométrica al año de edad y repetida a los cuatro años, servirán para completar este estudio.

7. En cualquier caso, dados los resultados obtenidos, se precisa una activa campaña de yodación para las mujeres en edad fértil y durante el embarazo. Previsiblemente también durante la lactancia y en otros segmentos de la población.

AGRADECIMIENTOS

- A las mujeres embarazadas por su indispensable contribución.
- A los ginecólogos y matronas de los centros de salud.
- Al personal de los Laboratorios de los Hospitales de San Eloy, Cruces y Salud Pública.
- Al personal de la Unidad de Investigación del Hospital de Cruces.
- Al Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, por la concesión de una Ayuda a la Investigación (# 2002 11011).
- A la Fundación Salud 2000 y a la Fundación Ikertu por su financiación y soporte.
- A la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica por la concesión del Premio José Igea para contribuir a la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gliouer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; 10: 871-87.
2. Delange F. Iodine deficiency as cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001; 77: 217-20.

3. ICCIDD, UNICEF, WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 2^a edition (WHO/NHD/01.1). Geneva: WHO; 2001. p. 1-107.
4. Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. En: Stanbury JB, ed. The damaged brain of iodine deficiency. New York: Cognizant Communication Corporation, 1994. p. 195-200.
5. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization (unpublished document WHO/NUT/94.6). Geneva: WHO; 1994. p. 1-62.
6. Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. Clin Biochem 2002; 35: 575-9.
7. Greenblat DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Kochwesch J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. J Clin Pharmacol 1975; 16: 321-8.
8. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3975-87.
9. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol (Oxf). 1999; 50: 149-55.
10. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab 2004; 18: 225-48.
11. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3561-6.
12. de Benoit B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide – WHO Global Database on Iodine deficiency. Department of Nutrition for Health and Development. Geneva, 2004.
13. 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: 7.
14. 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. Endocrinología 2001; 48 (Supl. 2): 62.
15. Vila L, Muñoz J, Casamitjana R, García A, Legaz G, Barrionuevo C, et al. Estudio de la deficiencia de yodo en la población gestante de los Pirineos. Endocrinol Nutr 2002; 49 (Supl 1): 5.
16. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. Med Clin (Barc) 2004; 122: 449-53.
17. García Delgado C, Delgado E, Díaz-Cadorniga F, Álvarez JA, Valdés M, Méndez A, et al. Estudio sobre nutrición de yodo en embarazadas asturianas. Endocrinol Nutr 2003; 50 (Supl. 2): 5.
18. World Health Organization (WHO). Assessment of Iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2^a edition. Geneva. WHO/NHD 01/1. 2001.