

Yodo y gestación

M. D. Rodríguez Arnao, M. Sanz Fernández, E. González Ruiz de León, A. Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Yodo. Significado y fuentes de obtención

El yodo es un halógeno necesario para múltiples funciones endocrinas y metabólicas. Identificado por Courtois en 1811, a partir de algas marinas. El nombre se debe a Gay Lussac, 1813, por su color violeta (*ioeídés* en griego), apreciable en sus determinaciones colorimétricas (técnica de Benotti) ⁽¹⁻³⁾.

Su importancia radica en que es un micronutriente imprescindible para la síntesis de hormonas tiroideas. La tiroxina, T4, contiene cuatro átomos de yodo y la triyodotiroinina, T3, tres átomos de yodo.

El yodo está contenido en mares y océanos y la volatilización de sus aguas originada por los rayos ultravioleta lo deposita en los terrenos de cultivo fértiles, principalmente en los más próximos a la costa. Las glaciaciones deplecionaron el yodo de terrenos montañosos y lejanos al mar, por lo que estas zonas son deficientes en yodo sin otros aportes nutricionales adecuados (pescados marinos, sal yodada).

Tabla 1. Contenido de Yodo. Fuentes de Yodo. Modificado de Patrick, 2008 ⁽²⁾.

Terrenos próximos zonas costeras Vegetales (coles, brécol, zanahorias, espárragos, remolacha, espinacas)	NaIO3 NaIO4
Algas, plancton Mariscos, crustáceos, pescados Sal yodada Lácteos Yema de huevo Productos E-127 (cola, café, té)	IK INa I2 I -
Aguas mar/océano Agua potable	I -

Los lácteos son una importante fuente de yodo en la alimentación humana. El aporte de yodo en lácteos es variable, mayor si la higiene de animales y contenedores de leche se realiza con limpiadores yodóforos en esta industria. La sal yodada aporta yodo, la sal marina lo pierde en el proceso de purificación. El contenido de yodo de vegetales puede variar según la zona de cultivo sea pobre o rica en yodo y el tipo de vegetal, mayor contenido en género brassica. *En las áreas deficitarias la cantidad de yodo en el agua potable es inferior a 2 microgramos por litro, sin embargo, en las zonas próximas al mar contiene de 4 - 10 microgramos por litro* (TABLA 1) ⁽²⁾.

Trastornos por deficiencia de yodo

La deficiencia de yodo causa hipotiroidismo y bocio, relacionados por David Marine desde 1917.

En las áreas deficitarias de yodo hay bocio endémico, definido por más de 10% de la población con bocio y correspondiendo en España a amplias zonas, realizándose a finales del siglo XX grandes esfuerzos, estudios y protocolos para erradicar este grave problema ⁽⁴⁻⁷⁾.

La sal yodada (45-75 mg/Kg) como fuente de yodo acabó con el cretinismo endémico en Suiza, donde se comenzó a utilizar en 1922. En Estados Unidos la yodación de la sal se inició en 1924, con muy buenos resultados.

En España, desde 1983 la Administración aceptó la necesidad de legislar la normativa para la yodación de la sal de consumo humano (60 mg/Kg) ⁽⁸⁾ pero no es obligatoria ni exclusiva su utilización, es voluntaria y depende de las campañas promovidas por Salud Pública.

Tabla 2. Trastornos por Deficiencia de Yodo. Modificado de Hetzel, 1983 ⁽¹⁰⁾.

Carencia etapa fetal
<ul style="list-style-type: none"> • Abortos, mortalidad fetal y perinatal aumentada • Anomalías congénitas • Retraso mental • Cretinismo <ul style="list-style-type: none"> - Neurológico: Sordera, sordomudez, diplejia espástica, estrabismo, retraso mental muy severo - Mixedematoso: Talla baja, hipotiroidismo, retraso mental, alteraciones puberales
Neonatal
<ul style="list-style-type: none"> • Bocio • Hipotiroidismo
Infancia y adolescencia
<ul style="list-style-type: none"> • Bocio • Hipotiroidismo • Alteración del crecimiento y desarrollo • Alteración desarrollo intelectual
Otros
Susceptibilidad aumentada a radiaciones nucleares (I131)

Tabla 3. Recomendaciones de ingesta de yodo. Modificado de Rohner, 2014 ⁽³⁾.

Edad cronológica	Ingesta de yodo mínima diaria mcg/día	Ingesta de yodo máxima diaria mcg/día
0-12 meses *	90	200
1-3 años	90	200
4-6 años	90	300
7-10 años	120	600
11-14 años	120	900
Adultos	150	1100
Gestación	250	1100
Lactancia	250	1100
* Prematuros: >30 mcg/Kg/día		

A nivel global la sal yodada es utilizada por un 30-70% de la población en el año 2000 y ha solucionado en numerosos países la deficiencia grave de yodo ⁽⁹⁾.

Si en el siglo XX el concepto deficiencia de yodo/bocio era paradigmático, en el siglo XXI hablamos de trastornos por deficiencia de yodo, correspondiendo a Hetzel esta terminología ⁽¹⁰⁾ (TABLA 2).

La deficiencia de yodo es la causa tratable y prevenible mas frecuente de retraso mental en la población mundial. Todavía más de 2.000 millones de personas en el mundo presentan riesgo de deficiencia de yodo en mayor o menor grado ⁽¹¹⁾, siendo

Tabla 4. Niveles de yoduria como indicadores de ingesta de yodo en la población general. Modificado de WHO, UNICEF, ICCDD, 2007 ⁽¹²⁾.

Yoduria (mcg/L)	Ingesta de yodo/ Nutrición
<20	Deficiencia grave
20-49	Deficiencia moderada
50-99	Deficiencia leve
100-199	Óptima
200-299	> Suficiente
>300	Exceso de aporte

objetivo su erradicación para organismos internacionales (WHO, UNICEF) ⁽¹²⁾.

Yodo. Ingesta y Metabolismo

La importancia del yodo es debida a que es indispensable para sintetizar hormonas tiroideas (T4 y T3). La concentración corporal de yodo corresponde a 20 mg y el 80% del yodo se localiza en la glándula tiroides. La ingesta de yodo diaria se elimina por orina en un 90 % (yoduria).

En la TABLA 3 se recogen las recomendaciones de ingesta diaria de yodo y los niveles máximos diarios tolerables ⁽²⁾.

La yoduria se puede expresar en excreción de orina de 24 horas, en concentración urinaria (mcg/L), o mejor en relación a la excreción por gramo de

Tabla 5. Niveles de yoduria como indicadores de ingesta de yodo en embarazo y lactancia. Modificado de Zimmermann, 2012 ⁽¹³⁾.

Yoduria (mcg/L)	Ingesta de yodo en la gestante
< 150	Insuficiente
150-249	Adecuada
250-499	Más que adecuada
>500	Excesiva
	Ingesta de yodo en la madre lactante
<100	Insuficiente
>100	Adecuada

creatinina (mcg/g), en muestras randomizadas. La yoduria en papel absorbente no es muy fiable, aunque es utilizada por facilitar amplios estudios poblacionales.

La yoduria es marcador de ingesta de yodo diaria y su relación con el estado nutricional de este elemento varía en población general (TABLA 4) ⁽¹²⁾ y en la gestación (TABLA 5) ⁽¹³⁾.

Otros biomarcadores del estado nutricional de yodo son: contenido de la sal yodada utilizada, encuesta alimentaria, TSH y función tiroidea, tiroglobulina, tamaño tiroideo, presencia de bocio (palpación, ecografía) ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Deficiencia de yodo y gestación

Las alteraciones más graves originadas por la deficiencia de yodo ocurren durante la gestación, producidas por hipotiroxinemia materna durante esta etapa crucial del desarrollo cerebral del feto.

Los Derechos de la Infancia incluyen el yodo, desde el embarazo ⁽¹⁴⁾:

“La deficiencia de yodo es, mundialmente y después de la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible”.

“Toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para poder producir la cantidad de tiroxina necesaria para que su hijo tenga un desarrollo mental óptimo”.

Fisiología tiroidea materna en la gestación

En la gestación el tiroides materno y el fetal están en simbiosis con distintas etapas relacionadas que modifican la función tiroidea de forma recíproca (TABLA 6). El problema de la carencia de yodo en la gestación es debido a la hipotiroxinemia materna

que produce alteraciones neurológicas graves en el feto, irreversibles. Las investigaciones sobre la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro (fetal y neonatal) asocian actualmente deficiencia de yodo con daño cerebral ⁽¹⁸⁻²⁵⁾.

La función del tiroides de la madre gestante sufre cambios que estimulan a la glándula tiroidea y que son reversibles en el postparto. El tamaño del tiroides y la producción de hormonas tiroideas aumentan en las embarazadas aproximadamente un 10%, por intumescencia de la glándula ^(1, 18). En la deficiencia de yodo este aumento del tiroides materno puede ser de un 35%. Los bocios formados en la gestación solo regresan parcialmente a menor tamaño después del parto ^(18, 23).

El índice de filtración glomerular se eleva durante toda la gestación, aumentando el aclaramiento renal de yodo y disminuye el yodo inorgánico circulante, siendo necesario que el tiroides incremente la captación de yodo para mantener la producción de hormonas. La síntesis hepática de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) también se eleva desde el primer trimestre por el aumento de los estrógenos, persistiendo aumentada hasta poco después del parto. Con objeto de mantener la cantidad de hormona libre disponible, la elevación de TBG favorece el aumento de la síntesis de hormonas tiroideas maternas y la elevación de las concentraciones de tiroxina total (T4) y triyodotironina (T3), aunque no de T4 libre (T4L). Además, el paso transplacentario de T4 y de yodo y el metabolismo placentario de las yodotironinas estimulan al tiroides materno al disminuir la circulación de hormonas tiroideas y sus precursores.

Las concentraciones séricas de TSH varían durante la gestación, siendo menores en el primer trimestre. La hormona gonadotropina coriónica (HCG) se encuentra en concentraciones muy elevadas durante el comienzo del embarazo y tiene una actividad similar a la TSH, estimulando la secreción tiroidea de T4L y T3 libre (T3L) maternas inhibiendo la secreción hipofisaria de TSH. La secreción de esta hormona se eleva tras la concepción y es máxima en la semana 10 de gestación, disminuyendo hasta alcanzar su punto más bajo en la semana veinte. Así, las concentraciones maternas de T4L y T3L son muy elevadas, sobre todo durante el primer trimestre, y se correlacionan de forma negativa con los niveles de TSH, que están disminuidos. El límite alto del 95% del intervalo de confianza para los niveles de TSH en el primer trimestre de gestación se sitúa en 2,5 mU/L. Los niveles de HCG y la supresión de TSH tienden a ser mayores en los embarazos gemelares. Los niveles de T4L aumentan durante el primer trimestre de gestación en respuesta a HCG y, posteriormente, disminuyen hasta alcanzar una meseta en el tercer trimestre. Durante la gestación

Tabla 6. Cambios en la fisiología tiroidea durante la gestación. Modificado de Glinoeer, 2001⁽¹⁸⁾, y Morreale de Escobar, 2008⁽¹⁴⁾.

	Primer trimestre de gestación
>> TBG	<T4L < T3L >T4 total > T3 total > Producción T4
>>>HCG	> T4L < TSH > Producción T4
> Volumen plasmático	> Pool T4 y T3
	T4 T3 origen materno, tejidos embrionarios y fluidos fetales. D2/D3 cerebro fetal. T4 (T3)
	Segundo y tercer trimestres de gestación
>> Expresión D2 en la placenta	>>Metabolismo periférico T4 a T3 >> Producción de T4
>> Expresión D3 en la placenta	>>T3 r
>> Producción T4	>Síntesis tiroides fetal T4
> Consumo O2 feto-placental	> Metabolismo basal y cardiaco
	Transferencia T4 T3 materno-fetal continúa Cerebro fetal depende de T4 (D2/D3) Niveles normales de T3 maternos no protegen cerebro fetal
	Metabolismo yodo/gestación
>> Aclaramiento renal yodo (mayor filtración glomerular)	>> Requerimiento yodo >> Aclaramiento tiroideo yodo
Aporte de yodo en gestantes	Mejora tiroxinemia materna Evita daño cerebral fetal > Yoduria < Tamaño tiroideo < Tg < TSH < Mortalidad perinatal

se recomienda valorar analíticamente la función tiroidea mediante la determinación de T4L y optimizar los niveles de TSH).

El paso de tiroxina materna a la circulación fetal es esencial aún después de iniciada la secreción de hormonas por el tiroides fetal, y la función tiroidea materna influye en el feto hasta el momento del nacimiento.

Todos estos cambios fisiológicos precisan un aporte adecuado de yodo en las cantidades necesarias. Las mujeres gestantes con un aporte disminuido de yodo presentan una elevación de las concentraciones séricas de TSH y de tiroglobulina, formación y secreción predominante de T3, una hipotiroxinemia relativa y, ocasionalmente, bocio. La T4L es insuficiente para el feto en estos casos.

Fisiología tiroidea fetal

Al principio de la gestación el feto depende de las hormonas tiroideas de la madre. La placenta expresa las desyodasas D1, D2 y D3. La D2 convierte la pro-hormona T4 en T3 y la D3 inactiva T3 (T3r).

La isoforma D3 es la más prevalente y por ello las concentraciones de T3 en el feto son bajas hasta el final de la gestación.

El tiroides fetal deriva del endodermo y su primordio es visible a los 16-17 días de gestación, observándose los dos lóbulos a las 6 semanas. A partir de las 12 semanas comienza a aumentar de peso hasta alcanzar 1-3 gramos al nacimiento. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo morfogénico embrionario, incluyendo crecimiento somático y diferenciación y maduración del sistema nervioso central.

El tiroides desempeña un importante papel durante el desarrollo fetal a través de sus hormonas T4 y T3, siendo necesaria la desyodación de T4 a T3 para que T3, la hormona activa, se una a los receptores nucleares específicos para ejercer su acción. Ya durante el primer trimestre de gestación se detectan receptores para hormonas tiroideas en el cerebro fetal. La glándula tiroides es la única fuente conocida de T4, mientras que la T3 se produce en el tiroides pero también, en su mayor parte, en tejidos extratiroideos por desyodación periférica de

la T4. La TSH producida por la adenohipófisis es el principal regulador de la secreción de las hormonas tiroideas. La actividad de las isoenzimas de la yodotironina desyodinasas (desyodasas) D2 y D3 es detectable en el cerebro de fetos humanos al final del primer trimestre y al principio del segundo, y la actividad D2 se incrementa cuando las concentraciones de T4 disminuyen (hipotiroxinemia materna), protegiendo al cerebro fetal.

El mecanismo de retroalimentación negativo de la secreción de TSH por el tiroides fetal ya está establecido al nacimiento y funciona al final del segundo trimestre, lo que permite detectar elevaciones de los niveles de TSH en los neonatos con disgenesias tiroideas, dishormogénesis y otras causas permanentes o transitorias de hipotiroidismo primario congénito o neonatal. En estos pacientes el desarrollo del cerebral está protegido por la T4 materna hasta el nacimiento.

La T3, hormona activa que se une a los receptores del núcleo de la célula diana, puede producirse de manera preferente en zonas de deficiencia de yodo, lo que permite ausencia de hipotiroidismo y fertilidad en las mujeres. Para el desarrollo del cerebro fetal es necesario que la madre gestante tenga niveles de T4 Libre (T4L) normales. Las desyodasas tiroideas (D1, D2) son las enzimas encargadas de desyodar T4L a T3L. La D1 (hígado, riñón, hipófisis, tiroides), aumenta su actividad cuando hay exceso de hormonas tiroideas circulantes. La D2 (cerebro, hipófisis, músculos esqueléticos) aumenta su actividad cuando el sustrato -T4- disminuye. La D3 (cerebro, placenta, tejidos fetales) transforma T4 y T3 en metabolitos inactivos rT3, rT2⁽²²⁻²⁶⁾.

Durante el desarrollo fetal y postnatal toda la T3 que se une a los receptores nucleares del sistema nervioso central se genera a partir de T4, por acción de D2. La T3 circulante no ejerce efecto biológico a este nivel⁽¹⁴⁾. La tiroxinemia materna es el factor limitante para producir T3 activa y la hipotiroxinemia materna inducida por deficiencia de yodo en la gestante en el primer trimestre de la gestación puede producir daño cerebral en el feto, manifestado por daño neurológico y disminución del desarrollo mental.

Las personas adultas de áreas con deficiencia de yodo no son hipotiroideas, los valores de TSH son normales y los de T3 circulante normales o elevados. Pueden presentar bocio. El aumento de TSH y presencia de bocio por deficiencia de yodo es por la presencia de otros factores (falta de selenio que forma parte del núcleo de las desyodasas; bociógenos en la zona; anticuerpos antiTPO), y estas personas sí pueden además de bocio presentar hipofunción tiroidea.

En zonas con deficiencia de yodo que ha afectado al desarrollo del cerebro fetal hay personas que presentan lesiones de cretinismo neurológico con retraso mental y espasticidad irreversibles (deficiencia de yodo en primer trimestre de gestación): El desarrollo cerebral precisa niveles normales de T4L y el hipotiroidismo fetal o el hipotiroidismo congénito en el recién nacido sin tratamiento urgente precoz produce migración y diferenciación neuronal reducidas en corteza cerebral, hipocampo y cerebelo; ausencia de desarrollo de las dendritas y de la maduración neuronal, número disminuido de espinas dendríticas, células de Purkinje anómalas en maduración y en tamaño axonal. Retraso en la mielinización y disminución del número de axones.

Los trabajos de Gabriela Morreale de Escobar y cols.⁽²⁰⁻²²⁾ elucidaron en modelo animal que las hormonas maternas sí atraviesan la placenta y llegan al feto desde el momento de la gestación y niveles normales de T4L en la madre son indispensables para el correcto desarrollo cerebral fetal. Durante la primera mitad del embarazo la T4L disponible para el cerebro fetal depende de la tiroxina materna⁽²⁰⁻²²⁾.

Vulsma y cols. (1989) comprobaron el paso placentario de T4L en humanos⁽²⁹⁾. Estas aportaciones clarifican función tiroidea y desarrollo fetal⁽³⁰⁾.

Aportes de yodo en gestación y lactancia

Los aportes de yodo para ser efectivos en la gestación deben de comenzar lo antes posible, en gestaciones programadas se recomienda administrarlos simultáneos a tratamientos previos con ácido fólico, y mantenerlos después del parto para que la lactancia materna aporte el yodo suficiente al recién nacido. La leche materna debe aportar 100 mcg/L de yodo⁽³¹⁾, siendo errática la dependencia de la ingesta de Afortunadamente, los trabajos de Grupos de Estudio de Deficiencia de Yodo⁽³²⁻³⁵⁾ han logrado concienciar a ginecólogos y obstetras⁽³⁶⁻³⁸⁾ y actualmente el aporte de yodo está muy difundido en madres gestantes (200-300mcg/día), y también la optimización de los niveles de TSH maternos durante la gestación administrando tiroxina a las dosis necesarias para evitar hipotiroxinemia del primer trimestre que causaría alteraciones cognitivas en mayor o menor grado, según han sido evaluadas en la descendencia a distintas edades⁽³⁹⁻⁴⁷⁾.

Los lactantes prematuros requieren un cuidado especial asegurando el aporte de yodo necesario bien en la lactancia materna o en fórmulas que contengan yodo^(48, 49).

Gestación y exceso de yodo

Dosis terapéuticas en la gestación de hasta 1.000 mcg/día se han de demostrado seguras^(2, 3). Dosis

Tabla 7. Mecanismo y causas de exceso de yodo (mg vs mcg). Modificado de Rohner, 2014 ⁽³⁾.

<ul style="list-style-type: none"> • Efecto Wolff-Chaikoff. Bloqueo síntesis hormonas tiroideas. Efecto transitorio, escape posterior, mayor/menor duración. • Jód-Basedow. Hipertiroidismo inducido por yodo, nódulos tiroideos previos con deficiencia de yodo. • Hipotiroidismo por exceso de yodo. Riesgo grave: Hipotiroidismo congénito/Neonatal. Enfermedad tiroidea autoinmune.
Fármacos con yodo contraindicados en gestación y lactancia: Povidona yodada, contrastes yodados, amiodarona

mayores de compuestos yodados (mg/día) disminuyen rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (TABLA 7) pudiendo ser causa de hipotiroidismo neonatal transitorio, igualmente deletéreo para el desarrollo cerebral del recién nacido si no se realiza detección precoz y se instaura el tratamiento adecuado urgente ⁽²⁶⁾.

Exposición accidental a yodo radioactivo en embarazo y lactancia

En casos de exposición a yodo radioactivo (I131, I123) (>5 cGy) por accidentes nucleares o por otras causas, la glándula tiroides absorbe estos compuestos que se almacenan induciendo posibles alteraciones neoplásicas posteriores. La deficiencia de yodo aumenta la avidéz por el yodo y los riesgos. Para evitar esta absorción, las mujeres en zonas de riesgo durante gestación y en periodo de lactancia deben de ser protegidas mediante la administración de yoduro potásico (IK) oral concentrado (130 mg/día).

En neonatos hasta el primer mes de vida se recomiendan dosis de IK de 16 mg/día; hasta los 3 años de edad utilizar 32 mg/día y posteriormente 65 mg/día hasta adolescentes ⁽⁵⁰⁾. Siempre asegurando con tiroxina si es necesario, según la duración del tiempo de exposición al radio-yodo, la función normal del tiroides.

Comentarios

Los trabajos de Gregorio Maraón (socio-culturales) y de Eduardo Ortiz de Landázuri y Francisco Escobar del Rey (aportaciones científicas) han sido cruciales para erradicar la deficiencia grave de yodo y el bocio endémico en España.

La proposición no de ley solicitando la declaración de la sal de mesa como medicamento-alimento y la obligatoriedad de la previa yodación para su venta en España fue redactada por Antonio Gómez-Pan, con el apoyo incondicional de Luis Maestre Muñiz, en abril de 1983. Autorizada en BOE: 130, 1 de junio, 1983.

El paso placentario de T4 materna y la importancia de evitar la hipotiroxinemia de la madre gestante

para el normal desarrollo del cerebro fetal han sido hitos prioritarios de investigación de Gabriela Morreale de Escobar.

La deficiencia de yodo en la gestación produce alteraciones significativas en el desarrollo cerebral del feto y puede ser evitada con la administración de IK a la madre.

Los trastornos por deficiencia de yodo son alteraciones a erradicar en el siglo XXI, objetivo prioritario de organismos internacionales (OMS, UNICEF, ICCIDD).

Referencias bibliográficas

- 1.- Escobar del Rey F. Apuntes históricos sobre la carencia de un micronutriente, el yodo, que ha sido y sigue siendo una rémora para el desarrollo óptimo del hombre. En: Yodo y Salud. S. Mateo (Coord.). Cap. 1: 29-75. European Pharmaceutical Law Group. Madrid, 2004.
- 2.- Patrick L. Iodine: Deficiency and therapeutic considerations. *Alternative Med Rev*, 2008; 13: 116-27.
- 3.- Rohner F, Zimmermann M, Jooste P, Pandav C, Caldwell K, Raghavan R, Raiten DJ. Biomarkers of nutrition for development-Iodine review. *J Nutr*, 2014; 144:1322S-42S.
- 4.- Escobar del Rey F, Gomez-Pan A, Obregon MJ, Mallol J, Arnao MD, Aranda A, Morreale de Escobar G. A survey of schoolchildren from a severe endemic goitre area in Spain. *Quart J Med*, 1981; 50:233-46.
- 5.- Escobar del Rey F, Mallol J, Gómez-Pan A. Protocolo para el estudio del bocio endémico. *Endocrinología*, 1981; 38:43-8.
- 6.- Escobar del Rey F, Mallol J, Turmo C, Jiménez Bustos JM, García García A, Gómez Pan A. Bocio endémico en dos zonas de Guadalajara y su evolución tras la administración de aceite yodado (lipiodol). *Endocrinología*, 1987; 34:53-60.
- 7.- Sanabria C, Rodríguez-Arnao J, De Paz V, Parejo MD, Gómez-Pan A, Escobar del Rey F. Detección

- de bocio endémico en la población escolar de la zona rural en la provincia de Toledo. *Endocrinología*, 1993; 40:239-43.
- 8.- Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1424/1983, de 27 de abril, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la obtención, circulación y venta de la sal y salmueras comestibles. BOE 130: 1/06/1983. BOE-A-1983-15544.
- 9.- Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la Infancia. *Endocrinología*, 1998; 45:3-16.
- 10.- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *The Lancet*, 1983; 2:1126-9.
- 11.- Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the World: where do we stand at the turn of the century. *Thyroid*, 2001; 11: 437-47.
- 12.- WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva, 2007.
- 13.- Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatric Perinatal Epidemiol*, 2012; 26 (suppl. 1):108-17.
- 14.- Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: *Yodo y Salud*. S. Mateo (Coord.). Cap. 3: 105-44. European Pharmaceutical Law Group. Madrid, 2004.
- 15.- Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin (Barc)*, 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.08.007>
- 16.- Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, Assay V, Yorg JA, Jooste P, Jukić T, Kartono D, Kusić Z, Pretell E, San Luis TO Jr, Untoro J, Timmer A. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excessive iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98:1271-80.
- 17.- Li C, Peng S, Zhang X, Xie X, Wang D, Mao J, Teng X, Shan Z, Teng W. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; Jan 20;jc20153519.
- 18.- Glinoe D. Pregnancy and Iodide. *Thyroid*, 2001; 11:471-81.
- 19.- Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez A., Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides (2ª Ed.)*. Eds.: C. Diéguez y R. Yturriaga. Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid, 2007, Cap. 8:109-16.
- 20.- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. Possible consequences of maternal hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87:1768-77.
- 21.- Lavado-Autric R, Ausó E, Arufe MC, Escobar del rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*, 2003; 111: 1073-82.
- 22.- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*, 2004; 151 (Suppl 3):U25-37.
- 23.- Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 18:133-52.
- 24.- Morreale de Escobar G y Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Endocrinol Nutr*, 2008; 55 /Supl. 1): 7-17.
- 25.- Morreale de Escobar GM, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormonas tiroidea durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica (4ª ed.)*. Eds.: M. Pombo y cols. McGraw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009, Cap.7: 97-113.
- 26.- Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: *Endocrinología (2ª Ed.)*. A. Jara (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2011, Cap. 19: 185-99.
- 27.- Bernal J. Thyroid hormones receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007; 3:249-59.
- 28.- Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*, 2008; 20:784-94.
- 29.- 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.
- 30.- Ares S, Quero J, Sáenz-Rico B, Morreale de Escobar G. Hypothyroidism and thyroid function alte-

- rations during the neonatal period. En: *A New Look at Hypothyroidism*. D. Springer (Ed.), InTech, 2012. <http://www.intechopen.com/books/a-new-look-at-hypothyroidism/hypothyroidism-and-thyroid-functionalalterations-during-the-neonatal-period>.
- 31.- Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013; 60: 49–74.
- 32.- Public Health Committee of the American Thyroid Association. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet JF. Iodine supplementation for pregnancy and lactation – United States and Canada: recommendation of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2006; 16: 949–51.
- 33.- Soriguer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Díaz Cadórniga F, Donnay S, Fernández Soto M, González-Romero S, Martul P, Puig Domingo M, Ares S, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G; TDY Working Group of the SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodide in pregnant and lactating women (Consensus of the TDY Working Group of SEEN). *J Endocrinol Invest*, 2009; 32:184-91.
- 34.- Murcia M, Rebagliato M, Espada M, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedreros M, Lopez-Espinosa MJ, León G, Iñiguez C, Basterrechea M, Guixens M, Lertxundi A, Perales A, Ballester F, Sunyer J; INMA StudyGroup. Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *J Epidemiol Community Health*, 2010; 64:1094-9.
- 35.- Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S y Grupo de Trabajo de Trastornos Relacionados con la Deficiencia de Yodo y Disfunción Tiroidea de La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. *Endocrinol Nutr*, 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2013.05.004>
- 36.- Stagnaro-Green A, Pearce EN. Iodine and pregnancy: a call to action. *The Lancet*, 2013; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60717-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60717-5)
- 37.- Leung AM, Pearce EN, Braverman LE. Sufficient iodine intake during pregnancy: Just do It! *Thyroid*, 2013; 23: doi:10.1089/thy.2012.0491
- 38.- Bath SC, Walter A, Taylor A, Wright J, Rayman MP. Iodine deficiency in pregnant women living in the South East of the UK: the influence of diet and nutritional supplements on iodine status. *Br J Nutr*, 2014; 111:1622-31.
- 39.- 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.
- 40.- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, Gonzalez-Torga A, de Escobar GM. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-9.
- 41.- Rivas Crespo MF, Riaño Galán I, Sánchez Martínez P, Mosteiro Díaz MP. Iodine-deficient gestation and neurodevelopment of 3-year-old children. En: *Comprehensive Handbook of Iodine*. Preedy VR et al (Eds.). Cap. 63: 607-14. Elsevier, New York, 2009.
- 42.- Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*, 2013; 382:331-7.
- 43.- Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 1954-62.
- 44.- Suárez M, Azcona C, Azina de Aguilar, V. Iodine intake during pregnancy: Effects on thyroid function in mother and child. *Endocrinol Nutr*, 2013; 60: 352-7.
- 45.- Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elem Med Biol*, 2013; 27:174-83.
- 46.- Rayman MP, Bath SC. The new emergence of iodine deficiency in the UK: consequences for child neurodevelopment. *Ann Clin Biochem*, 2015; 52:705-8.
- 47.- Bath SC, Rayman MP. A review of the iodine status of UK pregnant women and its implications for the offspring. *Environ Geochem Health*, 2015; 37:619-29.
- 48.- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine nutrition and iodine deficiency in term and pre-

term newborns: iodine nutrition in newborns. En: Comprehensive Handbook of Iodine. Preedy VR et al (Eds.). Cap. 50: 477-86. Elsevier, New York, 2009.

49.-Hume R, Lang K, Williams FLR. Iodine content of standard formula and specialized enteral preparations. En: Comprehensive Handbook of Iodine.

Preedy VR et al (Eds.). Cap. 41: 383-400. Elsevier, New York, 2009.

50.- Braverman ER, Blum K, Loeffke B, Baker R, Kreuk F, Yang SP, Hurley JR. Managing Terrorism or Accidental Nuclear Errors, Preparing for Iodine-131 Emergencies: A Comprehensive Review. Int J Environ Res Public Health, 2014; 11: 4158–200.