



IMPORTANCIA DEL YODO EN EMBARAZO

THE IMPORTANCE OF IODINE NUTRITION DURING PREGNANCY

Pérez-Roncero Gonzalo¹
 Martínez-Dearth Rebeca¹
 López-Baena María Teresa¹
 Pérez-López Faustino R²

Correspondencia: gonzaloperezron@gmail.com

Recibido para evaluación: mayo – 1 – 2013. Aceptado para publicación: mayo – 29 – 2013.

RESUMEN

Introducción: el yodo es un elemento esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas y el desarrollo cerebral normal.

Objetivo: llamar la atención sobre las consecuencias de la carencia de yodo, la necesidad de programas de prevención del hipotiroidismo subclínico y velar por su cumplimiento.

Metodología: se realiza revisión temática selectiva sobre la biología del yodo, los mecanismos implicados en el desarrollo cerebral y las opciones preventivas. Se seleccionan publicaciones significativas para sustentar los objetivos.

Resultados: la biología del yodo, la prevalencia de déficit de yodo y las consecuencias obstétricas están definidas desde hace años. Se presentan los principales aspectos de la fisiopatología del hipotiroidismo subclínico. Las causas más frecuentes de hipotiroidismo gestacional son la enfermedad tiroidea autoinmune o tiroiditis de Hashimoto, el insuficiente tratamiento de reemplazo tras la extirpación tiroidea y la baja ingesta de yodo. Estudios epidemiológicos demuestran una correlación entre la insuficiencia tiroidea materna y un bajo desarrollo intelectual infantil. La gravedad de las lesiones guarda relación con la intensidad del déficit durante las primeras 12 a 14 semanas de la vida intrauterina, etapa de pleno desarrollo cerebral. A pesar de la información concluyente de las ventajas de la suplementación yodada, la mitad de la población mundial tiene riesgo de gestar niños con lesiones cerebrales permanentes. La Organización Mundial de la Salud recomienda la suplementación de las gestantes y madres lactantes con 250 µg diarios.

Conclusión: los programas de salud pública deben atender al problema creciente del déficit de yodo entre las mujeres en edad reproductiva tanto en los países subdesarrollados como en los industrializados. **Rev.Cienc.biomed. 2013;4(1): 108- 115**

PALABRAS CLAVE

Yodo; Reproducción; Embarazo; Tiroides.

SUMMARY

Introduction: Iodine is an essential element for the synthesis of thyroid hormones and the normal brain development.

Objective: To attract attention about the consequences of the iodine deficiency, the need of prevention programs of subclinical hypothyroidism and to watch over by its compliance.

¹ Diplomado Universitario en Enfermería. Red de Investigación en Ginecología, Obstetricia y Reproducción. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Gobierno de Aragón. España.

² Doctor en Medicina y Cirugía. Red de Investigación en Ginecología, Obstetricia y Reproducción. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Gobierno de Aragón. España.

Methods: Thematic review was carried out on the biology of the iodine, the mechanisms involved in the brain development and the preventive options. The significant publications were selected to support the aims.

Results: The biology of iodine, the prevalence of iodine deficiency and the obstetric consequences are defined for years. The main aspects of the pathophysiology of subclinical hypothyroidism were presented. The most frequent causes of gestational hypothyroidism are the autoimmune thyroid disease or Hashimoto disease, the insufficient replacement treatment after the thyroid removal and the low iodine intake. Epidemiological studies show a correlation between the maternal thyroid deficiency and a low intellectual development in children. The seriousness of the lesions has relationship with the acuteness of the deficiency during the first 12 to 14 weeks of intrauterine life, stage of full brain development. Despite of the concluding data of the advantages of the iodized supplement, half of the global population has risk of gestating children with permanent brain lesions. The World Health Organization recommends the supplement of pregnant and lactating women with 250 mg daily.

Conclusions: Programs of public health must attend the increasing problem of iodine deficiency in women in reproductive age in underdeveloped and industrialized countries. **Rev.Cienc.biomed. 2013;4(1): 108- 115**

KEY WORDS

Iodine; Reproduction; Pregnancy; Thyroid.

INTRODUCCIÓN

El yodo, o iodo, es un elemento esencial para la mayoría de los organismos vivos; su función más conocida es formar parte de las hormonas tiroideas. El déficit de yodo produce un amplio espectro de trastornos que incluye el bocio endémico, hipotiroidismo, cretinismo, disminución de la tasa de fertilidad, abortos, aumento de la mortalidad infantil y retraso mental (1).

Se calcula que en el mundo hay mil millones de personas con riesgo de sufrir alguna de esas formas de déficit de yodo. El 13% de la población mundial tiene bocio y alrededor del 10% sufre cretinismo endémico (Figura N° 1).

Contrario a lo que se pudiera pensar, el déficit de yodo también afecta a los países desarrollados. Casi dos tercios de la población de Europa Central y Occidental o de Australia tienen déficit de yodo y las consecuencias más importantes se expresan en la función reproductiva y en el desarrollo fetal o neonatal. Durante el embarazo el déficit de yodo puede causar alteraciones más graves que el bocio simple, como lesiones cerebrales permanentes en el feto (1-5). El objetivo de la presente revisión es llamar la atención sobre las consecuencias de la carencia de yodo, la necesidad de programas de prevención del hipotiroidismo subclínico y velar por su cumplimiento.

FIGURA N°1



El cretinismo es la punta del iceberg más dramática y evidente de las consecuencias del déficit de yodo, pero otras alteraciones más discretas alteran el desarrollo cerebral fetal dejando secuelas permanentes.

METODOLOGÍA

Para la presente revisión temática se tomó como referencia inicial el artículo publicado por Pérez-López (6). Se realizó revisión temática en la base de datos PubMed para yodo y embarazo (iodine pregnancy) donde se identificaron 4119 títulos. Fueron depurados y se seleccionaron a conveniencia los resúmenes de las publicaciones que permitieran reforzar las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, en cuanto a suplementación yodada y el impacto del déficit en el producto de la gestación. De los resúmenes por consenso se tomaron los artículos completos disponibles, los cuales fueron revisados de forma separada.

RESULTADOS

El yodo se absorbe en el aparato digestivo humano, pasa a la circulación sanguínea y se concentra en la glándula tiroides a través de un mecanismo que consume energía. Las células foliculares del tiroides incorporan cuatro átomos de yodo en cada molécula de tiroxina (T4) y tres átomos en cada molécula de triyodotironina (T3). Estas hormonas son esenciales para el desarrollo neuronal, desarrollo y crecimiento sexual, regulación de la temperatura basal y metabolismo energético (2,6,7).

Cuando se reduce la ingesta de yodo, disminuye la producción de hormonas tiroideas, la cantidad de T4 circulante y se ponen en marcha mecanismos de compensación. La tirotrófina (TSH) estimula la captación de yodo, la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. El aumento de TSH y la reducción del yodo almacenado en el tiroides provocan un aumento relativo de la secreción de T3 en comparación con la producción de T4. La T3 es biológicamente 20 a 100 veces más potente que la T4.

Estos mecanismos tienden a conservar las reservas de yodo y mantener la función tiroidea normal. En el hígado, las hormonas tiroideas pierden el yodo, el cual se recicla para nuevo uso en la glándula tiroides (8,9). Aún en situación deficitaria de yodo, este se pierde por la orina (*yoduria*) y en pequeñas cantidades (10%) por secreción biliar.

El agrandamiento de la glándula tiroides es un proceso de compensación cuando los niveles de yodo son bajos, constituyendo la principal causa de bocio. Al principio el bocio es difuso, pero luego aparecen nódulos autónomos que producen hormonas al margen de los niveles de TSH en la sangre circulante. El tejido que rodea los nódulos inicialmente reduce la secreción hormonal para mantener una situación de equilibrio tiroideo (*eutiroidismo*), pero cuando la producción hormonal de los nódulos supera la capacidad secretora de la glándula, se produce hipertiroidismo bioquímico o bocio multinodular tóxico. Si el déficit de yodo es más intenso, se reduce la producción de hormonas y aparece el hipotiroidismo con

los síntomas típicos en el adulto. El feto, y luego el recién nacido, pueden sufrir las consecuencias del hipotiroidismo durante el desarrollo y maduración del sistema nervioso central, con riesgo de producirse déficit intelectual permanente, alteraciones neurológicas y del crecimiento.

FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EMBARAZO Y POSPARTO

Los cambios que ocurren durante el embarazo normal han sido fuente de discusiones, en algunas regiones geográficas se encuentra un aumento de actividad tiroidea al principio de la gestación y una situación de hipotiroidismo al final del tercer trimestre. En regiones con leve déficit de yodo se ha descrito un ligero aumento del tamaño glandular ("*bocio del embarazo*"), pero no en regiones con suficiente yodo (10). La disminución de T4 libre y T3 libre y el aumento de la llamada T3 invertida, son cambios adaptativos al embarazo para conservar energía ante las altas demandas metabólicas. En el suero sanguíneo las hormonas tiroideas son transportadas unidas a tres proteínas: la globulina de unión de la tiroxina (TBG), la transtiretina y la albúmina. La primera es la que muestra mayor afinidad por las hormonas tiroideas y, a pesar de su baja concentración, es responsable de la mayor parte del transporte de T4 (68%) y T3 (80%) (11,12). Las afinidades de las tres proteínas de transporte no se alteran durante el embarazo, aunque la concentración de TBG es de dos a tres veces la encontrada en la mujer no-gestante, mientras que las otras dos no se modifican significativamente. La TBG aumenta a las pocas semanas de la concepción y alcanza una meseta a mitad del embarazo; la causa de ese incremento se debe al aumento de los estrógenos durante el embarazo, especialmente a la vida media de la TBG que pasa de los 15 minutos a ser de hasta tres días (13).

La T4 y la T3 también aumentan en el embarazo, al principio de una forma muy intensa y alcanzan una meseta al principio del segundo trimestre con valores que son 30 a 100% superiores a los previos al embarazo. Al final del embarazo los niveles de

hormonas tiroideas libres son inferiores o están en los límites de los que tienen las mujeres no-embarazadas. Durante el embarazo aumenta el filtrado glomerular renal del yodo (14). Cuando la embarazada tiene suficiente aporte de yodo, la yoduria no tiene trascendencia clínica, en cambio en los casos con insuficiente consumo de yodo se producen las consecuencias que ya se han citado.

La incidencia de hipotiroidismo en las embarazadas es aproximadamente 0.3-0.7% (14). La asociación entre hipotiroidismo y disminución de la fertilidad explica que la frecuencia del hipotiroidismo en el embarazo sea inferior (0.6-1.4%) que en la población general. Si se tiene en cuenta el déficit subclínico de yodo, las situaciones de hipotiroidismo podrían llegar al 2.5% de las gestaciones (15).

Las causas más frecuentes de hipotiroidismo son la enfermedad tiroidea autoinmune o tiroiditis de Hashimoto, el insuficiente tratamiento tras la extirpación tiroidea y la baja ingesta de yodo. El hipotiroidismo gestacional aumenta el riesgo de hipertensión, *abruptio placentae*, prematuridad, hemorragia posparto y recién nacidos de bajo peso (16,17).

La disfunción tiroidea materna postparto se puede producir dentro del año de terminada la gestación y se puede manifestar con hiper o hipotiroidismo. La causa más frecuente es la tiroiditis postparto que se manifiesta por una fase de tirotoxicosis dentro de las primeras doce semanas postparto y continúa con otra fase de hipotiroidismo de varios meses de duración (18). Los síntomas de ambas fases suelen ser de poca intensidad, lo que dificulta su diagnóstico y explica las diferencias estadísticas en su incidencia que van del 5 al 9% (15).

Diversas recomendaciones diagnósticas se han realizado para detectar el hipotiroidismo durante el embarazo. Unas veces se recomienda la medida de T4 (tiroxina total) en sangre en lugar de T4 libre (19). Sin embargo, se considera que no es el mejor medio porque los valores de T4 tienen un rango muy amplio y dependen de las variaciones

de la TBG. Midgley y Hoermann (20) recomiendan usar la concentración de T4 libre en sangre que diferenciaría mejor la función tiroidea normal de la disfunción durante el embarazo.

HORMONAS TIROIDEAS Y DESARROLLO CEREBRAL FETAL

Estudios clínicos a gran escala han demostrado una correlación entre la insuficiencia tiroidea materna durante el embarazo -establecida por valores elevados de TSH- y un bajo cociente intelectual del recién nacido (21,22). La OMS declaró, hace años, que el déficit de yodo es, después del hambre, la causa evitable más importante de lesiones cerebrales (23). La gravedad de las lesiones no guarda relación con la intensidad del déficit de yodo, sino con el periodo durante el que el feto sufre la carencia.

La forma más grave de afectación cerebral corresponde al cretinismo neurológico, pero grados leves de hipotiroxinemia materna también producen alteraciones del desarrollo psicomotor (1-7,9). Tradicionalmente las investigaciones sobre el papel de las hormonas tiroideas y el desarrollo cerebral se han realizado en la fase postnatal y en la identificación neonatal de los casos de hipotiroidismo congénito que se produce con la frecuencia de un caso de cada tres a cuatro mil partos con feto vivo. Las dificultades del diagnóstico clínico del hipotiroidismo han potenciado las pruebas de screening neonatal. Pero diferentes estudios han puesto de manifiesto los mecanismos de afectación cerebral en caso de déficit de hormonas tiroideas y las recomendaciones para la prevención de las posibles lesiones del sistema nervioso central mediante la administración de cantidades suficientes de yodo. La Organización Mundial de la Salud (23) recomienda que durante el embarazo se consuman 250 µg diarios de yodo.

El cerebro fetal es un órgano diana muy importante para las hormonas tiroideas; la normalidad funcional tiroidea materna es un factor crucial para el desarrollo cerebral fetal durante las primeras 12 a 14 semanas del desarrollo, cuando la T3 y T4 fetales proce-

den exclusivamente de la madre, pero solo la T3 atraviesa la barrera hemato-encefálica fetal. La T4 se ha detectado en el cerebro y otros tejidos (pulmón, riñón, hígado), pero la T3 solo se ha encontrado en el cerebro en cantidad suficiente para actuar sobre los receptores de T3 (24). En las ratas adultas, tanto la T3 como la T4 llegan al cerebro por vía sanguínea, pero el 80% de la T3 unida a los receptores nucleares se produce localmente a partir de la T4.

Lavado-Autric et al (25) han comunicado que la insuficiencia de hormona tiroidea en la rata preñada altera la migración de las neuronas en la corteza cerebral y el hipocampo, dando lugar a la presencia de neuronas en sitios anormales del cerebro del recién nacido. Los resultados ponen de manifiesto que la hipotiroxemia materna (T4 baja) puede afectar el desarrollo fetal y su arquitectura. Si se extrapolan estos resultados a los seres humanos, sirven de argumento para recomendar la prevención del déficit de yodo durante el embarazo o incluso antes de la concepción con el fin de garantizar el mejor medio interno.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO DURANTE EL EMBARAZO

Se ha especulado con la posibilidad del screening de la función tiroidea al principio del embarazo o antes del mismo; sin embargo, las sociedades ginecológicas no lo recomiendan (26). En su lugar se ha propuesto el screening en las poblaciones con alto riesgo de hipotiroidismo (27). El screening universal de la enfermedad autoinmune tiroidea durante el primer trimestre ha demostrado -mediante análisis coste-beneficio- que su aplicación resulta positiva no solo para la población con riesgo (28,29). Estas propuestas requieren programas costosos que no pueden ser soportados por todas las economías. Las propuestas alternativas a la intervención sistemática sobre las embarazadas con medidas diagnósticas, sería la suplementación profiláctica.

Para prevenir secuelas conocidas como las descritas, se debe garantizar el aporte suficiente de yodo durante el embarazo. El yodo

se encuentra en el pescado, los mariscos, las algas marinas y la sal yodada. La fortificación de la dieta con yodo se introdujo en Estados Unidos en el primer tercio del siglo XX con el fin de prevenir la aparición de bocio (30). La medida consiste en añadir 100 mg de yoduro potásico por kilogramo de sal comestible que corresponde con una ingesta diaria de alrededor a 0.5 mg. En otros países se usan dosis más bajas que garantizan la prevención del cretinismo y el bocio: por ejemplo en Suiza se usan 15 mg/kg de sal (31). Otra alternativa recomendada es la administración de una dosis masiva anual de aceite yodado de liberación lenta (32).

A pesar de la efectividad de los programas de yodación de la sal, el objetivo preventivo no está totalmente resuelto. En algunos casos la introducción de dichos programas ha tenido buenos resultados como en India y China. En cambio en algunos países europeos no existen programas ni normas que obliguen a la yodación sistemática de la sal comestible. En Latinoamérica las embarazadas han sufrido el déficit de yodo con las consecuencias descritas (33,34). Hay que resaltar los notables avances realizados en los últimos 30 años para mejorar la situación y prevenir las lesiones cerebrales (35,36).

La dosis de yodo necesaria durante el embarazo es motivo de discusión, sobre todo cuando el déficit es leve o moderado (5,17,23,35-39). Murcia et al (40) han estudiado los efectos de la suplementación de las embarazadas con yodo en la dieta materna y el neurodesarrollo y mental infantil al cabo de un año del nacimiento en casi 700 niños españoles. Las madres con una ingesta diaria de más de 150 µg de yodo durante el embarazo tuvieron hijos con Índice de Desarrollo Psicomotor de 5.2 puntos superiores que los hijos de las madres que recibieron menos de 100 µg.

Un reciente estudio longitudinal demuestra que el déficit de yodo durante el embarazo se asocia con resultados educativos inferiores en niños de 9 años de edad en comparación con las madres que no tuvieron déficit yodado gestacional (41). Además los resultados siguieron siendo significativos a

pesar de los ajustes en factores biológicos. Hay que destacar que esos niños recibieron luego de su nacimiento dietas adecuadas de yodo, por lo cual los datos obtenidos se deben imputar solo a los efectos de la carencia yodada durante la gestación. Por lo tanto, los datos preliminares sugieren que incluso las carencias leves de yodo durante el embarazo tienen consecuencias neurocognitivas graves a largo plazo que no se pueden mejorar con el mantenimiento de una adecuada ingesta durante la infancia.

La Organización Mundial de la Salud (42) recomienda para las embarazadas y lactantes una dosis diaria de 250 µg y para las mujeres en edad reproductiva 150 µg. Como alternativa se puede usar una dosis única anual de 400 mg de aceite yodado. Estas recomendaciones son generales y no tienen en cuenta el tipo de alimentación recibida o el consumo de comida suplementado con yodo. El Instituto de Medicina norteamericano recomienda la ingesta de un suplemento de 220 µg diarios durante el embarazo y de 290 µg diarios durante la lactancia (43). En general se considera que es muy excepcional el consumo de dosis que superen el límite permisible diario de 1.100 µg, a partir del cual aparecen complicaciones.

Las enfermedades tiroideas ocupan el segundo lugar en prevalencia dentro de la endocrinología obstétrica; así el hipotiroidismo y el hipertiroidismo se pueden manifestar por primera vez en el embarazo. Otras veces, patologías como la enfermedad trofoblástica o la hiperémesis gravídica se acompañan de alteraciones tiroideas. Todas estas circunstancias ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en la fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento de la disfunción tiroidea. La Sociedad Norteamericana del Tiroides (44) ha publicado una guía para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas durante el embarazo, donde se señala entre otras muchas cosas, que las mujeres con hipotiroidismo clínico o subclínico que presentan anticuerpos deben ser tratadas con levotiroxina oral y las que no se han tratado deben ser monitorizadas con determinaciones de TSH, T4 libre cada cuatro semanas hasta las 16-20 semanas y

al menos una vez entre las 26 y 32 semanas. La Sociedad de Endocrinología también ha publicado otra guía para el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones tiroideas durante el embarazo y posparto (45). Este documento acumula los trabajos de diferentes organismos científicos preocupados por los problemas tiroideos, incluyendo la Sociedad Latinoamericana del Tiroides.

Es importante llamar la atención sobre la necesidad de revisar las recomendaciones nutricionales y la calidad (o heterogeneidad) de los suplementos disponibles, incluso en países con regulaciones sanitarias teóricamente apropiadas, que muchas veces no satisfacen las necesidades de las embarazadas (46-49).

CONCLUSIÓN

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas y el desarrollo cerebral embrionario. A pesar de su importancia para la salud obstétrica, menos de la mitad de las embarazadas reciben el suplemento yodado correspondiente. La Organización Mundial de la Salud recomienda la ingesta mínima de yodo 250 µg/día con el fin de prevenir las alteraciones de la función tiroidea materna y las complicaciones del desarrollo fetal. Se deben tomar las medidas necesarias de salud pública para garantizar mejores resultados obstétricos.

El déficit de yodo leve a moderado tiene consecuencias permanentes sobre el desarrollo cerebral intrauterino. Se necesitan más estudios para determinar la dosis más apropiada de suplementos yodados para las embarazadas latinoamericanas, según la región y costumbres culinarias, y los efectos sobre el desarrollo infantil a corto y medio plazo. Las pacientes con disfunciones tiroideas durante el embarazo y/o posparto deben ser evaluadas y tratadas específicamente.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:979-84.
2. 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.
3. Visser TJ. The elemental importance of sufficient iodine intake: a trace is not enough. *Endocrinology*. 2006; 147: 2095-7.
4. OMS/WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva:WHO/NHD/01.1, 2001:1-107.
5. 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. *J Trace Elem Med Biol*. 2013; en prensa.
6. Pérez-López FR. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:414-28.
7. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007;10:1554-70.
8. Kohrle J. Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;151:103-19.
9. Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone deiodination. *Thyroid*. 2005;15:917-29.
10. Berghout A, Ender E, Ross A, Hogerzeil HV, Smits NJ, Wiersinga WM. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:375-9.
11. Skjoldebrand L, Brundin J, Carlstrom A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol*. 1982;100:504-11.
12. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*, novena edición. Filadelfia: WB Saunders;1998:389-515.
13. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:3-15.
14. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18:404-33.
15. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol*. 2005;58:449-52.
16. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105:239-45.
17. Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy. *Endocr Dev*. 2007;10:62-85.
18. Terry AJ, Hague WM. Postpartum thyroiditis. *Semin Perinatol*. 1998;22:497-502.
19. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;22:1200-35.
20. Midgley JE Dr, Hoermann R. Measurement of total rather than free thyroxine in pregnancy: The diagnostic implications. *Thyroid*. 2013;23:259-61.
21. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.
22. 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.
23. OMS/WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva: WHO/NUT/96.3;1996.
24. Bernal J. La The significance of thyroid hormone transporter in brain. *Endocrinology* 2005;146:1698-1700.
25. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003; 111:1073-82.
26. Spong CY. Editorial. Subclinical hypothyroidism: should all pregnant women be screened? *Obstet Gynecol*. 2005;105:235-6.
27. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:841-51.

28. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:267.e1-7.
29. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1536-46.
30. Marine D. Etiology and prevention of simple goiter. *Harvey Lectures Ser.* 1924;19:96-122.
31. Bürgi H, Supersaxo Z, Selz B. Iodine deficiency disease in Switzerland one hundred years after Theodor Kocher's survey: a historical review with some new goitre prevalence data. *Acta Endocrinol.* 1990;13:577-90.
32. Dunn JT, Thilly CH, Pretell E. Iodized oil and other alternatives to iodized salt for the prophylaxis of endemic goiter and cretinism. Dunn JT, editor. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism and iodine deficiency: proceedings of the V Meeting of the PAHO/WHO Technical Group on Endemic Goiter, Cretinism, and Iodine Deficiency.* PAHO/WHO Sci Publ No 502, 1986;170-81.
33. Dumont JE, Delange F, Ermans AM. Endemic Cretinism. En: Stanbury JB, (ed) *Endemic Goiter.* PAHO Sc Pub193, Washington, DC, 1969;91-98.
34. Medeiros-Neto G, Knobel M. Iodine deficiency disorders. En: Leslie J DeGroot, J. Larry Jameson (editores). *Endocrinology*, quinta edición, Filadelfia: Elsevier-Saunders; 2006;2129-45.
35. Report of the Regional Meeting Optimal Iodine Nutrition in the Americas (Pretell EA, Editor) PAHO/WHO, UNICEF, ICCIDD, Iodine Network, Lima, Perú, Mayo 5-6 2004.
36. Pretell EA. The elimination of IDD in the Americas. The Peru Country Program. En: Hetzel BS, Delange F, Pandav CS, Mannar V, Ling J, Dunn JT, Editores. *The Global elimination of brain damage due to Iodine deficiency.* Bombay, Calcuta, Madras: Oxford University Press 2004;455-85.
37. Blumenthal N, Byth K, Eastman CJ. Iodine intake and thyroid function in pregnant women in a private clinical practice in Northwestern Sydney before Mandatory Fortification of Bread with iodised salt. *J Thyroid Res.* 2012;798963.
38. Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA.* 2012;308:2463-4.
39. Brucker-Davis F, Ferrari P, Gal J, Berthier F, Fenichel P, Hieronimus S. Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. *J Thyroid Res* 2012;2012:168764.
40. Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol.* 2011;173:804-12.
41. 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; en prensa.
42. World Health Organization. Iodine supplementation during pregnancy. Disponible en http://www.who.int/elena/titles/iodine_pregnancy/en/
43. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001;101:294-301.
44. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
45. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.
46. Australian Government. National Health and Medical Research Council. Iodine supplementation during pregnancy and lactation, 2009. Disponible en: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/new45_literature_review.pdf
47. Bath SC, Rayman MP. Iodine deficiency in the UK: an overlooked cause of impaired neurodevelopment? *Proc Nutr Soc.* 2013;72:226-35.
48. Stagnaro-Green A, Sullivan S, Pearce EN. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. *JAMA.* 2012;308:2463-4.
49. Gahche JJ, Bailey RL, Mirel LB, Dwyer JT. The Prevalence of Using Iodine-Containing Supplements Is Low among Reproductive-Age Women, National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Nutr.* 2013; en prensa.