

Introducción

F.J. C-SORIGUER ESCOFET^a Y P. SANTIAGO FERNÁNDEZ^b

^aCoordinador del grupo de Trastornos por Déficit de Yodo de la SEEN. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

^bSecretaria del grupo de Trastornos por Déficit de Yodo de la SEEN. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Jaén. Jaén. España.

Este número monográfico trata de los trastornos del yodo (TDY) en España. La revista ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN lleva muchos años preocupándose por este importante problema de salud pública. Tantos como años de existencia tiene el grupo de trabajo sobre TDY desde el que se coordina este número. El grupo de trabajo comenzó su andadura hace ya más de 25 años.

En España siempre ha habido personas o grupos que han mantenido ininterrumpidamente la investigación sobre el bocio endémico desde el siglo XIX^{1,2}. En la tabla 1 proponemos una perspectiva histórica basada en las referencias científicas más relevantes. Si Marañón primero, Ortiz de Landázuri después y en el momento actual Gabriella Morreale y Francisco Escobar del Rey han sido los referentes de los grupos que se han preocupado en España por la yododeficiencia, en la tabla se anuncia que la responsabilidad futura de eliminar la yododeficiencia sólo puede recaer en las instituciones y en toda la sociedad. En unas instituciones que deben asumir la responsabilidad de implementar programas y políticas que garanticen de manera estable una ingesta adecuada de yodo y en una sociedad informada que sea capaz de colaborar, comprender y asumir esas políticas, que sólo se podrán llevar a cabo con la complicitad y la participación de una ciudadanía culta e informada.

El grupo de Trastornos por Déficit de Yodo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (TDY-SEEN) se creó en los años ochenta del pasado siglo. Bajo la coordinación inicial de los doctores F. Escobar del Rey y Gabriella Morreale, el grupo se siente heredero de una larga tradición de investigadores españoles

les preocupados por la situación de la deficiencia de yodo. Aunque conocido desde el siglo XIX, es con Marañón cuando la magnitud del problema comenzó a ser valorada en toda su extensión. El famoso viaje de Marañón, acompañando al rey Alfonso XIII a Las Hurdes en el año 1922, marca un hito importante en la preocupación institucional sobre la deficiencia de yodo. La creación del Real Patronato de Las Hurdes encargado, entre otras cosas, de la vigilancia sanitaria de la zona fue la consecuencia de ese viaje. La guerra civil de 1936 detendría todas las iniciativas y todos los programas de investigación, y no fue hasta los años cincuenta cuando Ortiz de Landázuri, en Granada, retomó la preocupación sobre la cuestión iniciando los trabajos en las Alpujarras granadinas, donde ya se hicieron estudios con animales de experimentación, así como estudios de intervención con sal yodada. Con Ortiz de Landázuri comenzaron a trabajar dos jóvenes investigadores, Escobar y Morreale, que intervinieron directamente en dichos estudios³⁻⁵ siendo los responsables de la yodación de la sal, realizada a mano, para la intervención con sal yodada, que entonces no se producía en España. Pasado el tiempo, serían el germen sobre el que se reorganizarían los estudios y la preocupación por la deficiencia de yodo, que terminó floreciendo en los años ochenta con la creación de un grupo estable y multidisciplinario, el grupo TDY-SEEN. Excepto en el período de la guerra civil, nunca faltaron en España investigadores preocupados por el bocio endémico, como han revisado Ferreiro et al¹. Con la creación del grupo TDY-SEEN, esos estudios comenzaron a ser coordinados y sistematizados; fue de gran importancia la elaboración de un protocolo míni-

TABLA 1. Etapas del estudio del bocio endémico en España

Época	Años	Representación científica
Antigua	Hasta 1921	Trabajos esporádicos de autores aislados
Moderna	1922-1936	Marañón
Contemporánea	1946-1987	Ortiz de Landázuri
Actual	1987 a la actualidad	F. Escobar del Rey, G. Morreale y grupo TDY-SEEN
Futuro	Siglo xxi	Las instituciones y la sociedad

mo que sirvió para estandarizar todos los esfuerzos que se estaban produciendo en diferentes puntos del país. Así, en el año 1981, el incipiente grupo de trabajo de la SEEN publicó, en un número monográfico sobre bocio endémico de la revista *Endocrinología*, el que se puede considerar el primer protocolo para el estudio del bocio endémico realizado en nuestro país⁶. En él se definía lo que era bocio y su clasificación siguiendo a Pérez et al^{7,8}, los criterios de endemia siguiendo a Querido et al⁹, la yoduria y sus limitaciones⁵ y se proponía la medición de tirotropina, cuya inclusión para el cribado de hipotiroidismo congénito entonces estaba empezando a generalizarse. Finalmente se proponía un protocolo estandarizado para la recogida de la información. Aquel protocolo, propuesto hace ahora 25 años, ha sido de gran utilidad para todos los estudios que después se han hecho en el país, de manera que no ha habido grupo que de una u otra forma no lo hayan utilizado como referencia. Así ocurrió con los estudios realizados en los años ochenta y los noventa en Andalucía¹⁰, Galicia¹¹, Guadalajara¹², Murcia¹³, Toledo¹⁴, Teruel¹⁵, Huesca¹⁶, Zaragoza¹⁷, Navarra¹⁸, Asturias y Cataluña¹⁹.

En el año 2004, el grupo de trabajo TDY-SEEN propuso un nuevo protocolo que incorpora toda la información que se ha producido en estos 25 años²⁰.

En julio de 1985 aparecieron en *The Lancet* resúmenes sobre la situación en Europa²¹ y uno de F. Escobar sobre la situación de los TDY en España. Se destaca, aparte de la alta prevalencia de bocio hallada en Las Hurdes (con el 86% de los escolares afectados), que los estudios realizados hasta entonces confirmaban la presencia de TDY en Galicia, Cataluña, Asturias, ambas Castillas y Andalucía²². Durante los años ochenta se produjo, pues, un gran incremento de la investigación sobre la deficiencia de yodo en España y diferentes grupos actualizaron la situación nutricional de yodo en nuestro país. El común denominador de todos estos estudios fue:

1. La voluntad de compartir la información en torno al recién creado grupo de trabajo TDY-SEEN, que se convertía así en el marco en el que se aglutinan las expectativas de todos los grupos y en el portavoz del problema sociosanitario en todo el territorio español.

2. La incorporación a las investigaciones clínicas y epidemiológicas de toda la información experimental sobre las relaciones entre la deficiencia de hormonas tiroideas (consecuencia inevitable de la deficiencia de yodo) y la maduración intelectual que numerosos grupos de investigación venían produciendo desde hacía años, entre ellos grupos españoles vinculados al grupo TDY-SEEN²³⁻³¹. Estudios, todos ellos, que han demostrado suficientemente que en las mujeres embarazadas hay que distinguir entre el hipotiroidismo clínico o subclínico caracterizado por un aumento de tirotropina y la hipotiroxinaemia sin tirotropina elevada, que se

asocia con frecuencia a una insuficiente ingesta de yodo. La más importante consecuencia práctica de todos esos estudios es que debemos conseguir una concentración adecuada de T4 libre durante el embarazo, pues el cerebro del feto necesita una cantidad adecuada de T4, y que la evaluación no puede esperar a que la tirotropina aumente ni siquiera subclínicamente³².

3. La aceptación del nuevo criterio propuesto por Hetzel³³ de IDD (*Iodine Deficiency Disorder*; en español, TDY, siglas que identifican al grupo de la SEEN). Basil S. Hetzel definió el concepto de trastornos por déficit de yodo (TDY) en una conferencia impartida en el Indian Council of Medical Research de Delhi (India), el 2 de junio de 1983: «El bocio es únicamente una alteración estética y en casos severos puede producir obstrucción de tráquea y/o esófago. Sin embargo, el déficit de yodo desencadena una serie de alteraciones en la salud mucho más graves que el simple bocio; el efecto más importante es en el cerebro en desarrollo del feto, el recién nacido y el infante (cretinismo) y supone una barrera para el desarrollo social de estas comunidades. Además, causa un aumento en el número de abortos, la mortalidad neonatal y las anomalías congénitas, como el daño neuromotor no asociado a cretinismo y menor desarrollo corporal y mental. Por ello propongo remplazar el término bocio por trastornos por deficiencia de yodo (TDY), que refleja mucho mejor el amplio espectro de afecciones que origina. Esto puede ayudar a dedicarle más atención al problema y poder eliminarlo».

Así pues, las investigaciones dejaban de ser sobre el bocio endémico, como históricamente había ocurrido, o sobre la eliminación del bocio endémico, para centrarse ahora en los TDY y su relación con la deficiencia de yodo en la dieta.

Un número monográfico de la revista *Endocrinología*, dedicado a la memoria de Marañón y Ortiz de Landázuri³⁴, un segundo en 1993³⁵ y otras revisiones posteriores³⁶ resumen los esfuerzos realizados por los investigadores en los años ochenta en torno al grupo de trabajo. En el número de 1993, *Endocrinología* hacía un análisis de la situación española tras la promulgación del decreto que aprobaba la reglamentación para la producción de sal yodada en cada una de las 17 comunidades autónomas. En esta revisión se actualiza la situación en España y se añade información sobre Madrid, Murcia, Navarra, País Vasco, Aragón e Islas Canarias. Asimismo se resume los esfuerzos realizados hasta la fecha en yodoprofilaxis, principalmente en el Principado de Asturias, Cataluña y País Vasco³⁵. En publicaciones posteriores, editoriales de la revista en nombre del grupo de trabajo TDY-SEEN revisan la legislación y las declaraciones internacionales acerca de la eliminación de los TDY en el mundo³²⁻³⁴.

De mediados de los años noventa hasta 2004, el grupo pasó a ser coordinado por los Dres. Francisco Díaz Cadorniga y Elías Delgado de Asturias. En estos

años, diferentes grupos de investigación vinculados al grupo TDY-SEEN actualizaron los estudios sobre deficiencia de yodo en la mayor parte de la geografía del país, se publicaron algunas de las monografías citadas y, sobre todo, Cadorniga y Delgado demostraron con su trabajo en Asturias, como ya ocurrió en Las Hurdes años antes, que una campaña continuada es capaz de eliminar los problemas relacionados con la deficiencia de yodo³⁷.

Hoy la revista ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN vuelve una vez más a ocuparse de la cuestión y lo aborda de una manera algo diferente. No podía ser de otra forma en este, ya más que comenzado, siglo XXI. Ya está bien, podríamos parafrasear a los viejos revolucionarios, de describir la realidad. Ha llegado la hora de cambiarla. Por eso el título de este monográfico es «La erradicación de la deficiencia de yodo en España». Por primera vez, el grupo de trabajo TDY de la SEEN percibe que es posible acabar con la deficiencia de yodo. Han cambiado muchas cosas. En primer lugar, en los últimos tiempos ha cambiado el propio grupo de trabajo. Se ha abierto y en su seno ahora tienen cabida no sólo endocrinólogos, sino también médicos de atención primaria, ginecólogos, bioquímicos, pediatras y responsables de la gestión sanitaria. En segundo lugar, ha cambiado la sensibilidad de la Administración, que ahora ha dejado de mirar hacia otro lado para aceptar que hay un problema y es posible solucionarlo. Ejemplo de esta nueva situación son los acuerdos del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), de diciembre de 2003, las recomendaciones de sociedades científicas como la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), las recomendaciones incluidas en el proceso embarazo del SAS, el documento PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud; Aten Primaria. 2005;36 Supl:102-30); el Plan Estratégico Nacional para la Infancia y la Adolescencia (PENIA) (2006-2009), aprobado por el Consejo de Ministros de 16 de junio de 2006, y la Estrategia NAOS (Estrategia para la Nutrición, actividad física y prevención de la Obesidad, del Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005) y la recientemente publicada «Guía para la prevención de defectos congénitos» (2007) por el Ministerio de Sanidad y Consumo, donde se recomienda la prescripción durante el embarazo de al menos 200 µg de yodo en forma de yoduro potásico. Este interés y esta preocupación no son algo que ocurre sólo en España, como demuestra no sólo la extensa bibliografía internacional barajada por los autores de los distintos capítulos de este número monográfico, sino también algunas revisiones muy recientes de revistas científicas de gran prestigio cuyo mensaje va ya contenido en el propio título (Utiger R. Iodine nutrition – More is better. *N Engl J Med.* 2006;354:2819-

21). Finalmente, pero no menos importante, en nuestro país, la reciente comercialización de un fármaco financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo con 100 y 200 µg de yodo en forma de IK, que está permitiendo la implementación en la práctica clínica de las recomendaciones institucionales y académicas.

También la estructura de este número monográfico es algo diferente. Cada capítulo ha sido encargado a 2 autores o grupos de autores diferentes. Uno ha asumido la responsabilidad principal de su ejecución y el otro, su lectura y comentario. Hay varias razones para ello. Una, poder dar cabida de esta forma a más colegas pues, felizmente, en este momento el número de quienes no sólo se preocupan, sino que se ocupan de la deficiencia de yodo en España ha aumentado de manera muy considerable. Otra, facilitar la lectura de los textos, pues el lector, dependiente del grado de iniciación a la cuestión aquí abordada, podrá escoger, como el buen lector de periódicos, por comenzar por el principio o por el final de cada capítulo.

En este número, los Dres. Morreale y Escobar hacen una excelente revisión sobre la preocupación de las organizaciones internacionales ante la deficiencia de yodo, al tiempo que exponen las bases experimentales sobre las que se sustenta todo un cuerpo doctrinal, fisiopatológico, de los TDY. Saben bien de lo que hablan, pues no en vano llevan toda una vida dedicada al estudio de la disfunción tiroidea relacionada con la deficiencia de yodo. Morreale y Escobar no sólo han llevado a cabo relevantes contribuciones científicas que han cambiado en buena medida algunos de los erróneos conceptos que se tenían sobre la cuestión, sino que con su entusiasmo y su perseverante labor han contribuido a que el problema de los TDY en España ahora esté, en parte, en vías de solución. Los comentarios los ha realizado el Dr. Luis Vila, que no lo habrá tenido fácil. Luis Vila lleva muchos años trabajando sobre la deficiencia de yodo en Cataluña y, con otros colegas, ha sido uno de los agentes que han cambiado la historia natural de los TDY en Cataluña. En la actualidad están empeñados en intentar dar respuesta al cambio espectacular en las yodurias y, por tanto, en la ingesta de yodo en una parte de la población catalana, y de su experiencia es bien seguro que todos terminaremos aprendiendo algo.

La Dra. Piedad Santiago y el Dr. Muñoz, su interlocutor en este monográfico, han sido pioneros en la demostración poblacional de que un signo de TDY, la deficiencia auditiva, está presente en la población escolar aparentemente sana. Sus estudios han permitido reforzar la tesis de la yodoprofilaxis precoz en el embarazo y en la población escolar. Falta por ver si el incremento de la ingesta de yodo en etapas tardías de la escolarización es capaz de revertir el déficit auditivo encontrado por ellos o si, por el contrario, sólo ocurre si la yodoprofilaxis se inicia en la gestación. En ello está ahora empeñada la Dra. Santiago, y con el grupo

andaluz de TDY está ya muy avanzado un ensayo clínico de intervención en mujeres sanas y sus niños dentro de los 2 años de vida.

Donnay y Arrizabalaga son dos clínicos experimentados que han desarrollado buena parte de su labor científica en el estudio de la repercusión clínica de la deficiencia de yodo. Ambos abordan de manera dialéctica la racionalidad del uso del yoduro potásico durante el embarazo. Su capítulo es complementario de un extenso trabajo que ya se habrá publicado en la revista cuando vea la luz este número. En él, el grupo de trabajo reflexiona sobre los dilemas que plantea a los clínicos el uso creciente de productos y medicamentos con yodo. En este caso, en el embarazo.

La historia de la investigación sobre la deficiencia de yodo no sería la misma si los investigadores no dispusieran de la medición del yodo en la orina. La Dra. Espada, desde su experiencia en el País Vasco, y García Fuentes, desde su experiencia en Málaga, nos explican los procedimientos y los problemas relacionados con la medición del yodo en la orina. El capítulo es de obligada lectura para todos los que se inicien en la investigación de la yododeficiencia.

La deficiencia de yodo es importante porque afecta de manera muy temprana a los niños. Por eso es lo natural que dos pediatras reflexionen sobre la cuestión y que lo hagan, entre otras cosas, sobre la deficiencia de yodo en unas circunstancias especialmente sensibles y poco conocidas, como son las de los niños prematuros. La Dra. Ares lleva años investigando sobre la deficiencia de yodo en los niños prematuros en colaboración con Morreale y Escobar. Sus trabajos están contribuyendo a que la sociedad pediátrica y todos los que tienen competencias sobre la atención precoz de los niños sepan que la deficiencia de yodo afecta de manera muy especial a los niños prematuros y que hay que diseñar estrategias para garantizarles una adecuada nutrición. El Dr. Emilio García, en Almería, con sus trabajos y su empeño, está contribuyendo a que en Andalucía se generen estrategias para la yodoprofilaxis en los niños prematuros. De todo ello dan cuenta en sus textos.

El gran debate que tienen planteado en este momento los estudios sobre deficiencia de yodo no es si en España hay o no tal deficiencia, ni si hay que aumentar la ingesta de yodo en la población general. Nadie lo duda. El debate está en el binomio hipotiroxinemia frente a hipotiroidismo en el embarazo. Es decir, en la identificación de la concentración adecuada de T4 en el embarazo para evitar que los niños tengan un retraso en la maduración cognitiva. Ésta es la cuestión que abordan dos clínicos experimentados, los Dres. Morales y Menéndez, que de alguna manera continúan por otros medios la reflexión iniciada por Morreale y Escobar.

La incorporación de la ginecología al mundo de la yodoprofilaxis ha sido, sin duda, la pieza que ha per-

mitido que ésta salga del mundo académico para encarnarse en la práctica clínica. El embarazo es el momento adecuado para la yodoprofilaxis, pero además la yodoprofilaxis en el embarazo no puede ser dejada sólo a la discreción de las recomendaciones dietéticas. En nuestro país las necesidades de yodo en el embarazo exigen la prescripción de al menos 200 µg de yodo en forma de IK. Felizmente, hoy disponemos en nuestro país de los preparados adecuados para que la prescripción pueda hacerse sin que las mujeres, además, tengan que tomar complejos multivitamínicos y minerales muchas veces innecesarios. La Dra. Inés Velasco asume la representación de esta nueva sensibilidad del mundo de la ginecología y lo hace desde su experiencia clínica y científica, pues no en vano en este momento lidera en nuestro país uno de los ensayos clínicos más sugerentes sobre la yodoprofilaxis en el embarazo. Su capítulo viene reforzado por la autoridad del Dr. Bajo, presidente de la SEGO. Con su testimonio ambos demuestran que en España el futuro de la yodoprofilaxis en el embarazo está garantizado.

La introducción del capítulo del Dr. Olea es inusual en este tipo de monográficos. En el artículo citado de dilemas clínicos ante la creciente utilización de yodo, aparecido en *Endocrinología*, se habla de las preocupaciones de algunos clínicos, no todas ellas fundadas, ante el uso del yoduro potásico en situaciones especiales. El Dr. Olea es uno de los científicos con mayor experiencia en los efectos de la exposición humana a compuestos químicos que interfieren con la homeostasis hormonal, y en el caso de esta monografía, de los inhibidores hormonales tiroideos. La cuestión es de especial interés pues, por un lado, es la primera vez que ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN aborda esta cuestión y, sobre todo, porque mientras que la «disrupción» endocrina de los esteroides (estrógenos y andrógenos) ha merecido gran atención, la disrupción de la homeostasis de las hormonas tiroideas está mal entendida. La Dra. González Romero no tiene la experiencia del Dr. Olea sobre contaminantes ambientales, pero es una endocrinóloga con una larga experiencia clínica y persona con una gran sensibilidad ecológica. Con sus atinados comentarios completa la excelente revisión del Dr. Olea desde su experiencia clínica al frente de programas de atención a mujeres embarazadas. Finalmente, la Dra. Sagrario Mateu y el Dr. Arena dan sentido al título de este monográfico: la erradicación de la deficiencia de yodo en España. Marañón dejó dicho hace muchos años que corresponde a los médicos y a la comunidad científica el diagnóstico de la deficiencia de yodo, pero que son la Administración y los políticos a los que corresponde resolverlo. Esto sigue siendo válido hoy, aunque ahora la llamada sociedad civil tenga también mucho que decir y, sobre todo, hacer. El Dr. Arena escribe su capítulo en nombre del Fondo de la Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), que ha recibido de la Asamblea General de las

Naciones Unidas el mandato de promover y proteger los derechos del niño. En España, la incorporación de UNICEF al grupo de trabajo sobre TDY de la SEEN ha sido decisiva para poder trasladar la preocupación por la yodoprofilaxis a otras instancias capaces de tomar decisiones más resolutivas. Desde esas instancias escribe la Dra. Mateu. Líneas más arriba se ha hecho una relación de las medidas que las autoridades sanitarias de nuestro país han tomado recientemente. No es ajena, sino todo lo contrario, la Dra. Mateu a buena parte de estas iniciativas. En la introducción de otro monográfico sobre la deficiencia de yodo, publicado recientemente por *Progresos en Obstetricia y Ginecología*, órgano de expresión de la SEGO, decíamos que nada hay tan poderoso como una idea cuya hora ha llegado. Ahora, por fin, muchos de los que llevamos muchos años, demasiados tal vez, esperando que en España la eliminación de la deficiencia de yodo sea una realidad tenemos la esperanza de que se haga. Se han dado pasos muy importantes pero, realmente, sólo es el principio, pues a partir de este momento hay que trabajar ya por que la yodoprofilaxis sea universal y no quede sólo a la discreción de clínicos informados y, por otro, hay que garantizar que la política de yodoprofilaxis sea estable y permanente, y no quede bajo la responsabilidad de iniciativas particulares tan encorables como insuficientes. En este sentido, la creación de una oficina de vigilancia epidemiológica más o menos virtual pero estable y la identificación de uno o varios laboratorios que mantengan las técnicas analíticas necesarias serían el complemento a las medidas sanitarias que, poco a poco, las diferentes administraciones sanitarias están poniendo en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreiro Alaez L, Escobar del Rey F. 100 años de literatura sobre el bocio endémico en España. *Endocrinología*. 1987;34 Supl 2:10-24.
2. Escobar 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 en el siglo XXI*. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 29-76.
3. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F, Mora Lara JR, Ortiz de Landázuri E. Bases científicas que aconsejan el uso de la sal yodada en la profilaxis del bocio endémico. *Rev Clin Esp*. 1953;54:285-9.
4. Ortiz de Landázuri E, Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F, Mora Lara JR. Valor clínico de la yodemia en las alteraciones del tiroides. *Rev Clin Esp*. 1954;55:235-47.
5. Jolín T, Escobar del Rey F. Evaluation of iodine/creatinine ratios of casual urine samples as indices of daily urinary iodine output during field studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25: 540-2.
6. Escobar del Rey F, Mallol J, Gómez-Pan A. Protocolo para el estudio del bocio endémico. *Endocrinología*. 1981;28:43-8.
7. Pérez C, Scrimshaw NS, Muñoz JA. Técnicas de las encuestas sobre bocio endémico. Monografía de la OMS. 1961;44:9.
8. Pretell EA, Moncloa F, Salinas R, Guerra-García R, Kawano A, Gutierrez L, et al. Endemic goiter in rural Perú: Effect of iodized oil on prevalence and size of goiter and on thyroid iodine metabolism in known endemic goitrous populations. En: Stambury JB, editor. *Endemic goiter*. PAHO; 1969. p. 419.
9. Querido A, Delange F, Dunn JT, Fierro-Benítez R, Ibbertson HK, Koutras DA, et al. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of endemic goiter size and severity of endemias, and survey techniques. En: Dunn JT, Medeiros-Nieto GA, editores. *Endemic goiter and cretinism: Continuing threats to world health*. PAHO; 1974. p. 267.
10. Durán García S, Rivas Fernández M, Torres Olivera A, Costa Mestanza C, Duarte Ortiz de Zárate B, Escobar del Rey F. Prevalencia de bocio, eliminación urinaria de yodo y niveles de tiroxina en escolares residentes en áreas montañosas de Andalucía. *Endocrinología*. 1987;34 Supl 2:29-38.
11. Tojo R, Fraga JM, Escobar del Rey F, Rodríguez Martínez A, Vázquez E, Esquete C. Estudio del bocio endémico en Galicia. Repercusión sobre crecimiento y desarrollo. *Endocrinología*. 1987;34 Supl 2:48-52.
12. Escobar del Rey F, Mallol J, Turmo C, Jiménez Bustos JM, García García A, Gómez Pan A, et al. El bocio endémico en dos zonas de Guadalajara y su evolución tras la administración de aceite yodado (Lipiodol). *Endocrinología*. 1987;34:53-60.
13. Serrano Corredor S, Tebar Massó J, Hernández Martínez A, Valdés Chavarri M, Escobar del Rey F. Bocio endémico y déficit de yodo en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. *Endocrinología*. 1993;40:223-7.
14. 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 de la provincia de Toledo. *Endocrinología*. 1993;40:239-43.
15. Muñoz-Márquez J, Serra Majen L, Romero Cuenca F, Sanz París A, Portela Dacosta G, Gómez López E, et al. Trastornos ocasionados por la deficiencia de yodo en la provincia de Teruel. *Endocrinología*. 1993;40:244-8.
16. Romero Cuenca F, Sanz París A, Gómez López L, Muñoz Márquez JA, Faure Nogueras E, Escobar del Rey F. Estudio de la prevalencia de bocio en la población escolar de la provincia de Huesca. *Endocrinología*. 1993;40:249-58.
17. Sanz París A, Romero Cuenca F, Gómez López L, Muñoz Márquez JA, Faure Nogueras E, Escobar del Rey F. Influencia de la altitud sobre la prevalencia de bocio en la población escolar de la provincia de Zaragoza. *Endocrinología*. 1993;40:253-6.
18. Goñi Goicoechea F, Barbería Layana JJ, Oleaga Alday A, Escobar Morreale H, Yoldi Arrieta A, Moncada Lorenzo E, et al. Alteraciones por deficiencia de yodo y bocio endémico en los escolares de Navarra. *Endocrinología*. 1993;40:267-72.
19. Serna C, Serra L, Gascó E, Muñoz J, Ribas L, Escobar del Rey F. Situación actual de la endemia de bocio endémico y del consumo de yodo en la población del Pirineo y de la Comarca del Segrià de Lleida. *Aten Primaria*. 1998;22:66-76.
20. Soriguer F, García-Fuentes E, Rojo G, Santiago P, Olveira G, Garriga MJ, et al. Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:105-24.
21. Scriba PC, Beckers C, Burgi H, Escobar del Rey F, Gembicki M, Koutras DA, et al. Goitre and iodine deficiency in Europe. *Lancet*. 1985;1289-93.
22. Escobar del Rey F. Goitre and iodine deficiency in Spain. *Lancet*. 1985;2:149-50.
23. Morreale G. Yodo y embarazo en: *Yodo y Salud en el siglo XXI*. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 105-44.
24. Escobar del Rey F, Obregón MJ, Morreale de Escobar G. Field and experimental studies of iodine deficiency in Spain. En: De-

- long GR, Robbins J, Condilffe PG, editores. Iodine and the brain. New York: Plenum Press; 1989. p. 303-15.
- 25. Ruiz-Marcos A, Sánchez Toscano F, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Reversible morphological alterations of cortical neurons in juvenile and adult-onset hypothyroidism in the rat. *Brain Res.* 1980;185:91-102.
 - 26. Escobar del Rey F, Pastor RM, Mallol J, Morreale de Escobar G. Effects of maternal iodine deficiency on the L-Thyroxine and 3,5,3'-Triiodo-L-Thyroxine contents of rat embryonic tissues before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology.* 1986;118:1259-65.
 - 27. Escobar del Rey F, Ruiz de Oña C, Bernal J, Obregón MJ, Morreale de Escobar G. Generalized deficiency of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) in tissues from rats on a low iodine intake, despite normal circulating T3 levels. *Acta Endocrinol (Kopenhagen).* 1989;120:490-8.
 - 28. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo RM, Escobar del Rey F. The effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and brain in fetal rats: The role of the maternal transfer of thyroxine. *Am J Clin Nutr.* 1993;57 Supl 2:S280-5.
 - 29. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Pedraza PE, Escobar del Rey F. Iodine deficiency, the hidden scourge: The rat model of human neurological cretinism. En: Hendrich CH, editor. *Neuroendocrinology.* Trivandrum: Research Signpost; 1997. p. 55-70.
 - 30. Lavado-Autric R, Ausó EV, García Velasco JV, Arrufe MC, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest.* 2003;111:1073-82.
 - 31. Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: Thyroid status is tissue-specific. Its relevance for man. *Endocrinology.* 2006;137:2098-108.
 - 32. 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.
 - 33. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet.* 1983;2:1126-9.
 - 34. Escobar del Rey F. Alteraciones debidas a la deficiencia de yodo. *Endocrinología.* 1987;34 Supl 2:1-3.
 - 35. Escobar del Rey F. Nuevos estudios sobre deficiencia de yodo en España, 1993. *Endocrinología.* 1993;40:205-10.
 - 36. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología.* 1998;45:3-14.
 - 37. Díaz Cadorniga F, Delgado E. La situación de la yododeficiencia en España. En: *Yodo y Salud en el Siglo XXI.* Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004. p. 105-44.