

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

THYROID HORMONE AND IODINE METABOLISM IN PREGNANCY. EXPERIMENTAL REASONS FOR MAINTAINING ADEQUATE IODINE INTAKE IN PREGNANCY

Iodine is an essential micronutrient without which the thyroid is unable to synthesize and secrete its two iodine-containing hormones, tetra-iodo-thyronine or thyroxine (T4) and 3', 3, 5-tri-iodothyronine (T3), containing, respectively, 4 and 3 iodine atoms per molecule. Both hormones are needed throughout life, with T4 being especially important for the development of the cerebral cortex as early as during the first trimester of pregnancy. The need for adequate iodine intake is recognized among the Rights of the Child, since, after starvation, iodine deficiency is the most frequent nutritional cause worldwide of preventable mental retardation. The present article discusses several questions: are T4 and T3 equivalent for the developing brain? What happens to T4 during iodine deficiency? What changes are imposed on maternal thyroid function by the fetus? What happens when a pregnant woman is iodine deficient? What effect does breast feeding have on iodine status? The answers to the above questions explain why iodine requirements are doubled from the very onset of pregnancy. Even in conditions of mild-moderate iodine deficiency, which still prevail throughout Spain, daily supplementation of at least 200 µg iodine is required to prevent mental retardation, starting, if possible, before the onset of pregnancy and continuing until the end of breast feeding.

Key words: Thyroxine. Pregnancy. Neurodevelopment. Iodine deficiency.

Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación

G. MORREALE DE ESCOBAR Y F. ESCOBAR DEL REY

Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. CSIC-Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

El yodo es un micronutriente esencial necesario para que la glándula tiroides sintetice 2 hormonas yodadas: la tetrayodotironina (tiroxina, T4) y la 3',3,5-triyodotironina (T3), con 4 y 3 átomos de yodo respectivamente. Son necesarias durante toda la vida, especialmente la T4 para el desarrollo de la corteza cerebral, desde el primer trimestre del embarazo. La necesidad de un aporte adecuado de yodo se reconoce entre los Derechos de la Infancia, ya que su deficiencia es, después de la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible en el mundo. Aquí desarrollamos varios puntos: ¿son equivalentes la T4 y la T3 para el cerebro en desarrollo?; ¿qué ocurre con la T4 en condiciones de yododeficiencia?; ¿qué cambios impone el feto mismo a la función tiroidea de la madre?; ¿qué ocurre cuando hay yododeficiencia durante el embarazo?; ¿y la lactancia? Contestarlos explica por qué se duplican las necesidades de yodo desde el comienzo mismo del embarazo. Incluso en situaciones de yododeficiencia leve-moderada, prevalentes todavía en España, se requiere la suplementación diaria con al menos 200 µg de yodo, empezando, de ser posible, antes del embarazo y hasta el final de la lactancia.

Palabras clave: Tiroxina. Gestación, Sistema nervioso central. Yododeficiencia.

INTRODUCCIÓN

El yodo es un micronutriente esencial indispensable para la vida de muchos vertebrados, incluido el hombre. Su importancia se debe a que, sin él, no pueden sintetizarse las dos hormonas yodadas del tiroides, la tetrayodotironina o tiroxina (T4) y la 3,3,5-triyodotironina (T3), que contienen 4 y 3 átomos de yodo, respectivamente. Estas hormonas yodadas son indispensables toda la vida y dependen de un aporte adecuado de yodo, que escasea en la corteza terrestre. El yodo del que disponen los animales, incluido el hombre, proviene principalmente de los alimentos y el agua que toman. Su presencia en ellos depende de factores geológicos estrechamente ligados a la geografía y la geología del lugar donde viven. Los terrenos que quedaron cubiertos por grandes masas de hielo durante el último período glacial suelen estar muy empobrecidos en yodo, ya que durante las fases de deshielo este elemento se disolvió en las aguas resultantes y terminó en los mares, la mayor fuente actual de este micronu-

Financiación: FIS RCMN (C03/08) y PI031417 (03/1417) del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. G. Morreale de Escobar.
Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols. CSIC-UAM.
Arturo Duperier, 4. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: gmorreale@iib.uam.es

triente. Los cursos de aguas dulces que transcurren en la actualidad por los terrenos empobrecidos también contienen poco yodo, y lo mismo ocurre con los peces y las plantas que viven en ellos. Una gran parte de Europa quedó cubierta por los glaciares y sus suelos sufrieron ese destino. En la actualidad, gran parte de España sigue dando lugar a la producción de alimentos con bajo contenido en yodo.

La evidencia que se ha ido acumulando mundialmente, y de forma especial a partir de la segunda mitad del siglo XX, sobre la extensión y la importancia de la carencia de yodo ha sido tan abundante y convincente que en 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró ante la 43.^a Asamblea Mundial que «la deficiencia de yodo es, mundialmente y después de la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible».

Se estimaba entonces que unos 1.600 millones de habitantes vivían en riesgo de padecer, en mayor o menor grado, las consecuencias mentales y neurológicas de esta deficiencia nutricional, mucho más importantes que la del bocio. Se señalaba que el anterior enfoque que resaltaba la relación entre la deficiencia de yodo y el bocio endémico tenía que sustituirse por la relación entre yodo y cerebro.

Como consecuencia de la extensión mundial del problema y la importancia de sus efectos perniciosos en el desarrollo mental, se ha incluido entre los Derechos de la Infancia, derechos humanos básicos¹, la ingestión de las cantidades de yodo que necesitamos para un buen estado de salud. Desde 1990 se puede proclamar que:

1. «Todo niño(a) tiene derecho a un aporte adecuado de yodo para asegurar su desarrollo normal». De especial importancia es el derecho del hijo(a) que aún no ha nacido, por lo que:

2. «Toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que sus hijos(as) alcancen su desarrollo mental óptimo».

Los Estados signatarios —España incluida— de las conclusiones de 3 reuniones mundiales (Convención sobre los derechos de la Infancia de la Organización de Naciones Unidas [ONU], Nueva York, 1989; Cumbre de la Infancia, ONU, Nueva York, 1990; Conferencia Mundial sobre Micronutrientes: «Eliminando el Hambre Oculta», Montreal, 1991. UNICEF, OMS, FAO, ICCIDD; y Conferencia Mundial de Nutrición, Roma, 1992, OMS, FAO, ratificados en la última Convención sobre los Derechos del Niño, ONU, 2002), en las que se trató de la importancia de la insuficiencia de yodo, se comprometieron a eliminar esa «hambre oculta» (*hidden hunger*) para el año 2000, y desde entonces se han realizado grandes progresos en muchas partes del mundo. Muy probablemente por la creencia errónea de que se trata de un problema de países aún en vías de desarrollo y que no incumbe a países desarrollados. Europa está actualmente a la zaga en el cumplimiento de los compromisos adquiridos, por lo que se sigue conculcando estos derechos humanos básicos, y en la reciente cumbre mundial de 2002 ha sido necesario extender la moratoria hasta 2005. Ésta ya ha transcurrido y España sigue sin cumplir con el compromiso adquirido ya formalmente desde hace 15 años.

¿Por qué son tan importantes los 2 derechos humanos enunciados? Espero que el presente capítulo lo explique: como ya hemos indicado, la cantidad de yodo de que disponemos limita las cantidades de T4 y T3 que la glándula tiroidea puede sintetizar y secretar. Por lo que respecta al segundo derecho humano enunciado, podemos parafrasearlo diciendo que: «toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que su producción de T4 y la de su feto y su neonato sean sufi-

cientes para que su hijo(a) alcance su desarrollo mental óptimo».

Es muy importante tener presente que no se trata de que todos los niños sean genios, sino de evitar que su desarrollo potencial se vea mermado por una insuficiencia de yodo durante el embarazo y la lactancia.

YODACIÓN UNIVERSAL DE LA SAL

Debe tenerse muy presente lo indicado: la deficiencia de yodo no es privativa de países subdesarrollados, puesto que es inherente a su geografía y su historial geológico. Lo que sí es imperdonable en un país industrializado es no haberla eliminado, ya que para ello hay numerosos procedimientos muy económicos y sencillos. Para nuestra vergüenza y la de países de nuestro entorno, Europa va a la zaga de muchos países subdesarrollados en esta lucha contra la deficiencia de yodo.

Para los países, como España y los de su entorno, en los que la distribución de la sal está bien organizada, los organismos internacionales (OMS, UNICEF, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders [ICCIDD]) promueven la yodación universal de la sal (USI: *universal salt iodination*), entendida como la yodación mundial de toda sal de consumo humano y animal y la utilizada en las industrias de la alimentación. España no ha introducido esta práctica de forma institucionalizada y en la actualidad el consumo de sal yodada representa sólo un porcentaje inaceptable (un 30% aproximadamente) de toda la sal que se expende con los fines indicados. Como consecuencia, la deficiencia de yodo sigue afectando a gran parte de la población. Aunque ya no haya zonas de deficiencia de yodo muy grave en las que nacen cretinos (neurológicos o mixedematosos), las áreas con yododeficiencia de grado moderado y leve siguen estando muy extendidas, tal y como se expone en otros capítulos de este número de ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. Para la población que las padece, sus consecuencias son mucho más importantes de lo que se creía hace varias décadas.

Se admite en la actualidad que cualquier grado de yododeficiencia de la madre, por leve que sea, es potencialmente dañino para el desarrollo del cerebro del feto y el neonato²⁻⁵. La gravedad y la irreversibilidad de los déficit de neurodesarrollo se relacionan con la principal consecuencia de la yododeficiencia, a saber, la hipotiroxinemia materna: el daño es tanto más grave: *a*) cuanto mayor es el grado de hipotiroxinemia, o sea, cuanto mayor es la yododeficiencia materna, y *b*) cuando ésta ocurre durante la primera mitad del embarazo⁵⁻⁹.

La buena noticia actual es que, aunque no se haya establecido la yodación universal de la sal, tenemos los medios, sencillos y económicos, para evitar la deficiencia de yodo durante la vida fetal y neonatal. Para ello basta introducir de forma protocolizada la administración de suplementos de yoduro potásico desde el comienzo de la gestación o antes, si fuese posible, y prolongarla durante toda la lactancia. Esto se ha venido haciendo de forma esporádica mediante el uso de preparados vitamínicos-minerales que lo contengan en cantidades apropiadas. Pero muy recientemente se dispone de Yoduk®, que sólo contiene IK, con lo que se evita el peligro de sobrepasar las cantidades recomendadas de otros componentes de los preparados vitamínicos-minerales como, por ejemplo, la vitamina A¹⁰.

SUPLEMENTOS DE YODO

Los suplementos que se aconseja tomar durante el embarazo y la lactancia no deben sustituir el consumo habitual de

TABLA 1. Ingestas mínimas de yodo recomendadas a partir de 1993¹¹ y 2005

Grupo	Edad	Yodo, µg/día
Prematuros		> 30
Niños	0-5 meses	90
	6-12 meses	90
	1-3 años	90
	4-6 años	90
	7-10 años	120
Adultos		150
Mujeres embarazadas		250
Mujeres lactantes		300

sal yodada, que debe continuar. Pero cuando se aconseja los suplementos, ¿de qué cantidades de yodo se está hablando?

Es muy frecuente encontrar un cierto grado de perplejidad ante 2 mensajes simultáneos y aparentemente contradictorios que se está transmitiendo a las embarazadas y los lactantes, a saber: la recomendación de suministrar suplementos y la prohibición de usar desinfectantes yodados antes, durante y después del parto y las medidas que tomar en caso de que sea necesario usar contrastes yodados².

La comparación de los datos de las tablas 1 y 2 pone claramente de manifiesto que las cantidades de yodo que contienen desinfectantes y contrastes yodados difieren notablemente de las que se recomienda como suplementos en el embarazo y la lactancia. Son 500 a 3.000 veces superiores a las que se ingieren habitualmente, incluso tomando los suplementos diarios recomendados, de 200-250 µg. Se podría comparar con la ingestión de 5-30 kg de cloruro sódico (sal común) en vez de los 10 g diarios. Es evidente que semejantes cantidades tendrían efectos iatrogénicos que no tienen las empleadas habitualmente en la alimentación más sal yodada más suplementos.

NECESIDAD DE TOMAR SUPLEMENTOS DE YODO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se van a desarrollar los 5 puntos siguientes: ¿Son equivalentes la T4 y la T3 para el cerebro en desarrollo? ¿Qué ocurre con la T4 en condiciones de yododeficiencia? ¿Qué cambios impone el feto a la función tiroidea de la madre? ¿Qué ocurre cuando hay yododeficiencia durante el embarazo? ¿Y la lactancia?

T4 y T3 en el desarrollo del cerebro

La T4 y la T3 no son equivalentes para el cerebro en desarrollo^{13,14}. Como se acaba de enunciar, «toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que su producción de T4 y la de su feto y su neonato sean suficientes para que su hijo alcance su desarrollo mental óptimo». Debe hacerse notar que no se ha hecho referencia alguna a la T3, a pesar de ser ésta la forma más activa en las células: de las 2 yodotironinas, es la T3 la que se une con más afinidad a los receptores nucleares para desencadenar sus numerosos efectos biológicos. Omitir sistemáticamente en el contexto de esta exposición toda mención a la T3 materna puede parecer muy extraño o, al menos, paradójico.

En condiciones fisiológicas y de adecuado aporte de yodo, la glándula secreta cantidades de T4 muy superiores a las de T3. En el hombre, la concentración sérica total de T4 es muy superior a la de T3 total, pero las concentraciones de T4 «libre» (T4L) y de T3 «libre» (T3L) se asemejan. Se postula que son la T4L y la T3L las formas hormonales que pueden entrar en las células, en las que son metabolizadas por diversas vías metabólicas, de las que las principales y mejor conocidas son las vías de desyodación. En ellas intervienen 3 enzimas bien caracterizadas, denominadas yodotironina desyodasas (*iodothyronine deiodinases*) D1, D2 y D3. Se diferencian entre sí por su preferencias por el sustrato, su distribución en diferentes tejidos y sus inhibidores específicos (fig. 1).

Aunque la D1 puede desyodar las yodotironinas del anillo interno (átomo de yodo en posición 5), su efecto habitual es desyodarlo en el anillo externo (átomo en posición 5' del anillo que contiene el grupo fenólico), y esta enzima es muy importante en la generación intracelular de T3 a partir de T4. Transforma en T3 gran parte de la T4 que secretó la glándula tiroides, y contribuye a la T3 sistémica que puede llegar a todos los tejidos. Su actividad aumenta cuando hay un exceso de hormonas tiroideas y disminuye cuando éstas escasean. La D2 también genera T3 a partir de T4 por desyodación del átomo de yodo en posición 5', pero se regula de forma opuesta a la D1: cuando disminuye la concentración de T4, aumenta la actividad de la enzima y viceversa. Se encuentra, entre otros, en el cerebro, el tejido graso marrón y la hipófisis. La D3 desyoda la T4 y la T3 en el átomo de yodo en posición 5 del anillo interno y transforma ambas yodotironinas en metabolitos inactivos como son la T3 y T2 inversas (rT3 y rT2).

TABLA 2. Contenido en yodo o principio activo yodado en diferentes medicamentos, desinfectantes y contrastes radiológicos de uso muy extendido¹² y de 1 g de sal yodada

	Contenido en yodo	Contenido en yodo respecto a I 150 µg/día ^a
Sal yodada	60 µg/1 g	x 0,4 ^b
Amiodarona	7.500 µg/comprimido	x 50
Desinfectantes		
Solución de Lugol	126.000 µg/ml	x 840
Betadine (povidona yodada)	100.000 µg/ml	x 670
Yoduro sódico al 10%	85.000 µg/ml	x 570
Enterovioformo	120.000 µg/comprimido	x 800
Contrastes radiológicos		
Hexabrix	320.000 µg/ml	x 2.100
Oragrafin	308.000 µg/cápsula	x 2.050
Lipiodol	380.000 µg/ml	x 2.500
Renografin	370.000 µg/ml	x 2.500
Telepaque	333.000 µg/ml	x 2.200

^a150 µmg de yodo/día es la ingesta diaria mínima considerada adecuada para jóvenes y adultos, excluidas las mujeres embarazadas y lactantes. Para éstas se recomienda 250-300 µg/día.

^bx 0,4 significa que 1 g de sal yodada que contiene 60 µg de yodo sólo contribuye en un 40% a los 150 µg de yodo/día adecuados para jóvenes y adultos, excluidas las embarazadas y las lactantes.

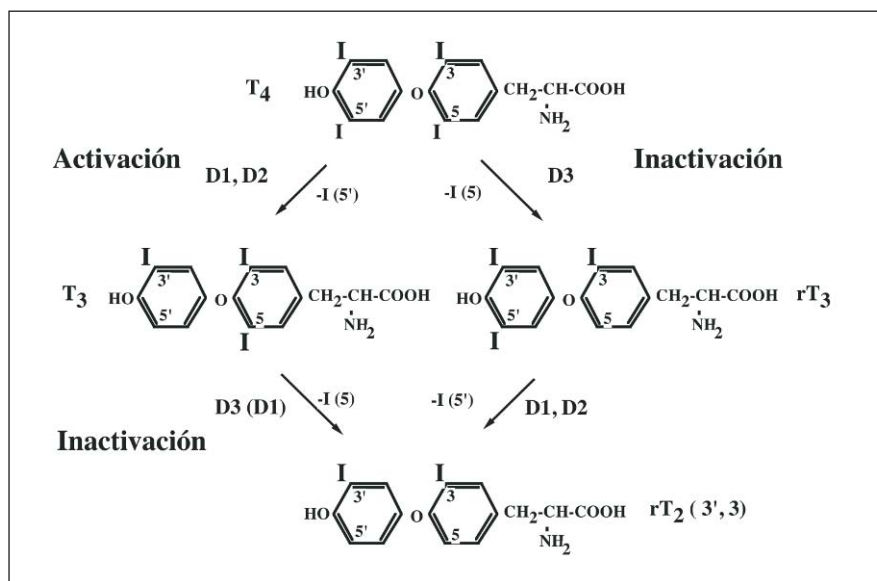


Fig. 1. Cascada de activación e inactivación de la T4, por las desyodasas D1, D2 y D3²⁴.

Por lo tanto, se considera que tanto la D1 como la D2 tienen un importante papel de activación intracelular de la T4 generando T3, más activa en las células, mientras que el principal papel de la D3 es de inactivación de las 2 hormonas. Para comprender el papel de la T4 materna en el desarrollo del cerebro fetal, debe tenerse en cuenta que en el cerebro predominan las isoformas D2 y D3, y no se encuentra D1 en actividades apreciables. El balance entre los efectos opuestos de la D2 (activación) y la D3 (inactivación) está determinado ontogénicamente y de forma específica en las diferentes estructuras cerebrales, según sean sus necesidades en diferentes fases del desarrollo¹⁴. Se adapta así a cada momento y tipo celular la cantidad de T3 que puede llegar a unirse al receptor nuclear, lo que da lugar a un efecto biológico determinado. Durante el desarrollo fetal y posnatal, toda la T3 que llega a unirse a los receptores nucleares presentes en diferentes tipos celulares del sistema nervioso se ha generado a partir de la T4 por acción de la D2. La T3 circulante no contribuye a la T3 intracelular que llega al receptor nuclear, y no ejerce un efecto biológico.

Es éste el motivo por el que a lo largo de esta exposición se hará constante referencia a la hipotiroidismo materna y fetal, y escasa referencia a las concentraciones circulantes, maternas o fetales, de la T3 que, como se acaba de señalar, son prácticamente irrelevantes para el desarrollo cerebral durante esa fase de la vida.

La T4 en condiciones de yododeficiencia

La deficiencia de yodo desencadena procesos adaptativos de autorregulación tiroidea. Hay entre algunos clínicos actuales varios conceptos erróneos sobre los efectos de la deficiencia de yodo, a saber, que los habitantes de áreas yododeficientes son hipotiroideos y tienen concentraciones séricas de tirotrópina elevadas. Esto no es así: a lo largo de la evolución, se han desarrollado unos potentes mecanismos de adaptación que permiten al organismo hacer frente a las posibles, y probables, fluctuaciones en las cantidades disponibles de yodo. La glándula tiroides reacciona ante la disminución del yoduro circulante poniendo inmediatamente en marcha numerosos mecanismos de autorregulación tiroi-

dea^{7,9,15}, llamados así porque no requieren cambios previos de la tirotrópina circulante. Lo único que se requiere es que el tejido tiroideo sea normal y que no se vea afectado por procesos patológicos. Como consecuencia de estos mecanismos, hay un aumento del flujo sanguíneo y la captación de yoduro, la altura de los acinos y el peso de la glándula (bocio). Lo más importante a destacar desde la perspectiva presente es que tienen lugar importantes cambios en la síntesis y la secreción de las yodotironinas: el poco yodo que va llegando a los folículos tiroideos se utiliza para la síntesis y la secreción preferente de T3, que sólo requiere 3 átomos de yodo por molécula, en detrimento de la síntesis y secreción de T4, que necesita 4 átomos de yodo. Como consecuencia, se produce una situación de hipotiroidismo, pero sin hipotiroidismo clínico o subclínico, porque la T3 circulante suele ser normal o estar incluso aumentada, lo que evita un aumento de tirotrópina por encima de lo normal^{7,9,15}.

Un aumento de la tirotrópina circulante ante la disminución de la T4 sólo se observa en caso de que, además de la deficiencia de yodo, haya otros factores que interfieran directamente con la capacidad de la glándula para autorregularse. Tal es el caso de una enfermedad autoinmunitaria subyacente o factores ambientales como la deficiencia de selenio o la presencia de bociógenos en la dieta. En tales casos, disminuyen tanto la T4 como la T3, los individuos son clínicamente hipotiroideos y aumentan sus concentraciones de tirotrópina.

Las personas con tejido tiroideo normal, incluidas las mujeres embarazadas, que ingieren cantidades de yodo inferiores a sus necesidades óptimas, tienen T4 (y T4L) disminuida, T3 normal o aumentada y tirotrópina normal.

Por lo tanto, el grado de deficiencia de yodo de un individuo no puede definirse por el grado de aumento de la tirotrópina circulante, como es habitual en los casos de afección primaria de la glándula, a la que están más acostumbrados nuestros clínicos, de formación médica predominantemente anglosajona. El grado de deficiencia de yodo determina el grado de su hipotiroidismo.

Pero si en la deficiencia de yodo el individuo no es clínico ni subclínicamente hipotiroideo, ¿qué importancia puede tener su hipotiroidismo? La tiene selectivamente para to-

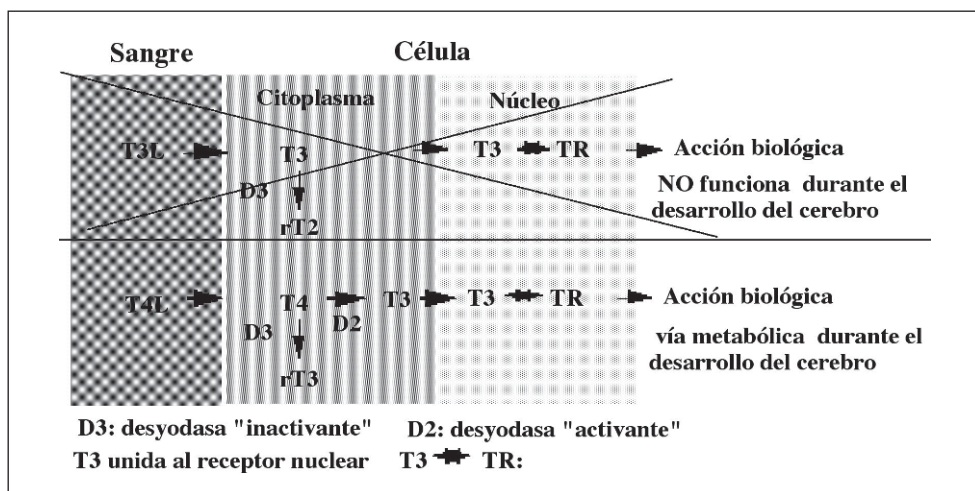


Fig. 2. Representación esquemática de las principales vías metabólicas que regulan la cantidad de T3 que llega a unirse al receptor nuclear para desencadenar un efecto biológico. En el cerebro del feto y del neonato, prácticamente toda la T3 que llega a unirse al receptor se genera localmente a partir de T4L procedente de la circulación sanguínea¹³. D3: desyodasa «inactivadora»; D2: desyodasa «activadora»; TR: receptor nuclear; rT3: T3 inversa.

dos los tejidos que dependen de la T4 para la generación local de T3 por acción de la desyodasa D2, entre los que destacan las diferentes estructuras del cerebro¹⁴. Estas estructuras son selectivamente hipotiroideas, aunque no lo sea el individuo en su conjunto.

La hipotiroxinemia materna y, posteriormente fetal y neonatal, durante la gestación y la primera infancia tienen consecuencias muy negativas porque, como se ha explicado en el apartado anterior (fig. 2), durante ese período de desarrollo del cerebro la T3 intracelular, que puede unirse al receptor nuclear de hormonas tiroideas, no procede de la de T3 circulante, sino que se genera localmente y exclusivamente de la T4 por efecto de la D2 y la D3. Estas isoenzimas se regulan ontogénicamente de forma específica para diferentes estructuras cerebrales, y así se regula la cantidad de T3 que se necesita en cada momento¹⁴. Esto se ha demostrado para el cerebro humano (fig. 3): la actividad D2 está igualmente elevada en la corteza cerebral y en el cerebelo; la actividad D3 es baja en la corteza cerebral y muy elevada en el cerebelo, y disminuye de forma más tardía, cuando al final de la gestación el cerebelo va a necesitar para su diferenciación de la T3 generada localmente. Por lo tanto, la T4 materna es esencial para el desarrollo del cerebro durante la primera mitad de la gestación. Una hipotiroxinemia materna, sean cuales fueren sus concentraciones séricas de T3 y tirotrópina, impide la generación de cantidades apropiadas de T3 en la corteza cerebral de su feto.

De todo esto podría concluirse que si una mujer en edad de procrear ingiere los 150 µg de yodo al día que se recomienda a la población adulta para evitar la deficiencia de yodo y, por lo tanto, no es hipotiroxinémica, tampoco habrá problemas durante la gestación y la lactancia. Semejante actitud es errónea y causa de muchas minusvalías de desarrollo mental y motor, evitables mediante un aporte suplementario de yodo, tal y como se trata de explicar a continuación.

El feto impone importantes cambios en la función tiroidea de la madre

Contrariamente a lo que se ha venido afirmando durante buena parte del siglo XX, sí hay transferencia de T4 y T3 de

la madre al embrión desde el comienzo de la gestación, pues se ha demostrado ya la presencia de T4 en el líquido exocelómico que lo circunda desde unas 4 semanas tras la concepción, la edad más temprana a la que se han obtenido muestras. Durante la primera mitad del embarazo, la T4 materna disponible para los tejidos fetales (cerebro incluido) se relaciona directamente con la tiroxinemia materna, de forma que cuanto más baja sea la T4 (y la T4L) de la madre, menos T4 llega a las estructuras cerebrales del feto¹⁶ y menos T3 llega a generarse para unirse al receptor nuclear y desencadenar sus efectos biológicos. Durante la segunda mitad del embarazo, cuando el tiroides del feto comienza a secretar sus propias hormonas yodadas, no se interrumpe el aporte materno^{7-9,18,19}, de forma que sigue participando, en un 20-50%, en la T4 asequible al cerebro del feto para la generación intracelular de T3. La mera presencia del embrión impone nuevas condiciones a la fisiología tiroidea materna. Para que todo esto ocurra de forma óptima, la glándula tiroidea materna deja de estar bajo control directo de la tirotrópina materna. Las altas concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG), que suelen alcanzar valores máximos durante la primera mitad de la gestación, y en modo especial durante el primer trimestre, estimulan la glándula tiroidea de la madre a producir y secretar cantidades considerables de hormonas tiroideas. La hCG tiene efectos tirotrópicos en la glándula tiroides; su actividad biológica es muy inferior a la de la tirotrópina, pero durante la gestación se alcanzan concentraciones tan altas de hCG que la secreción de T4 y T3 por la glándula materna llega a concentraciones capaces de suprimir la tirotrópina circulante de la madre. Esta última circunstancia es otra razón por la que la medición de concentraciones séricas de tirotrópina durante el embarazo es de muy poco valor para la detección de hipotiroxinemias causadas por deficiencia de yodo (fig. 4A).

Se considera que estos cambios de la función tiroidea materna impuestos por el feto son otro ejemplo más del control que éste ejerce, en beneficio propio, sobre el sistema endocrino materno.

Por hipotiroxinemia materna se entiende que su T4L es menos que lo que corresponde a las distintas fases de la ges-

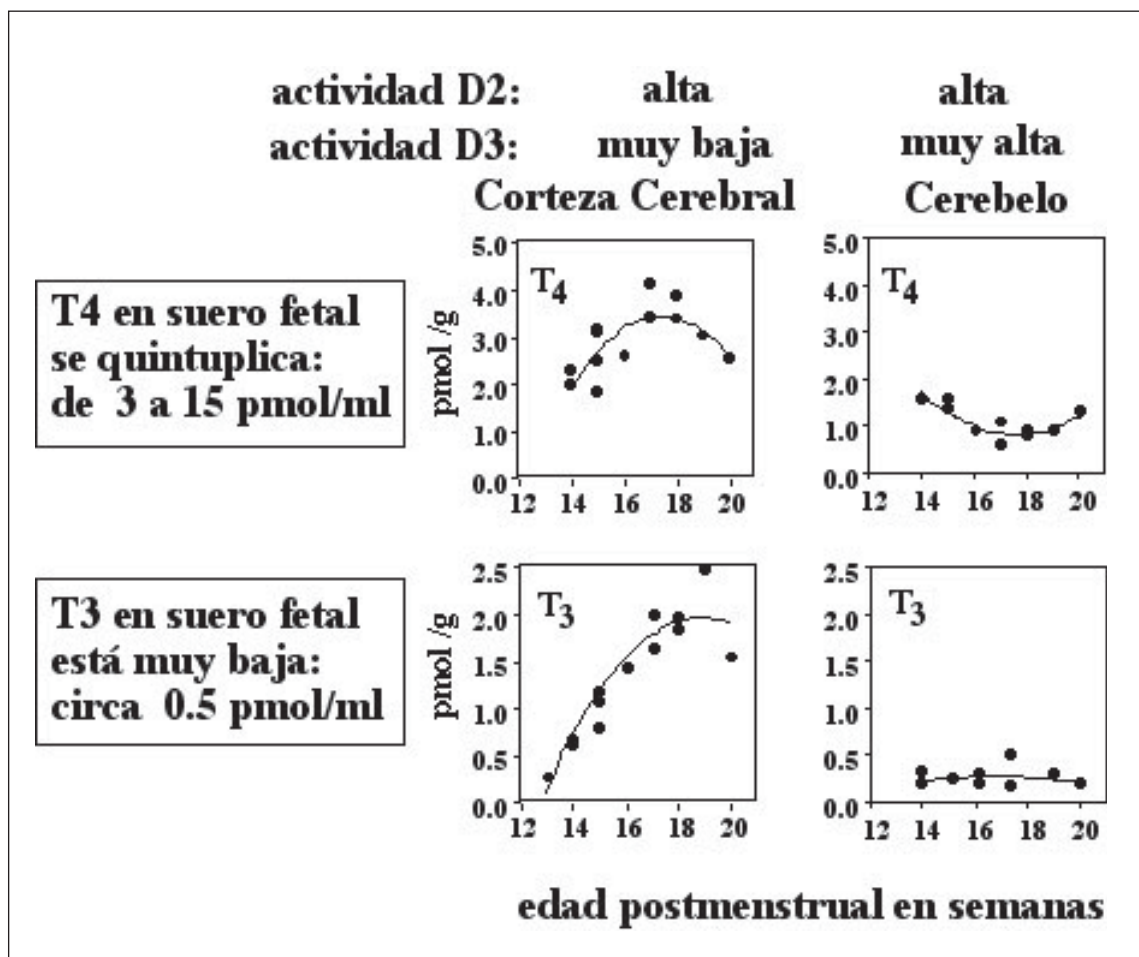


Fig. 3. Cambios de las concentraciones de T4 y T3 en la corteza cerebral y el cerebelo de fetos humanos normales durante la primera mitad del embarazo¹⁴. La función tiroidea del feto empieza hacia las 18-20 semanas tras la concepción, de forma que las hormonas tiroideas encontradas en el feto proceden de la circulación materna. Durante ese período de desarrollo, la T3 en suero fetal es muy escasa, mientras que la T4 se quintuplica. Estos resultados confirman que en el cerebro del feto humano la T3 también procede de la corteza cerebral por la vía indicada en la figura 1, por efecto de la D2. En el cerebelo, la T3 generada así se inactiva por las altas actividades de la D3, que sólo empiezan a disminuir después de la semana 20: la maduración del cerebelo es bastante más tardía que la de la corteza.

tación. Estas concentraciones van variando durante el embarazo (fig. 4B). Si durante el primer trimestre no están en el límite superior de los límites de los valores considerados normales para la población adulta, se debe concluir que la embarazada es hipotiroxinémica. También lo es si durante la segunda mitad de la gestación su T4L está en la mitad inferior de dichos valores. También es importante resaltar que la T4 sintetizada y secretada por mujeres embarazadas con hipotiroxinemia puede ser suficiente para la madre, que sigue siendo eutiroidea por tener una T3 adecuada, pero al mismo tiempo puede ser insuficiente para el cerebro del feto.

Para que se pueda alcanzar las altas concentraciones séricas de T4L impuestas por la presencia del feto, se necesita un aporte suficiente de yodo, que prácticamente se duplica respecto al necesitado antes del embarazo. Como durante la gestación va aumentando el volumen sanguíneo tanto de la madre como del feto, la producción materna de T4L sigue aumentada hasta el parto y, como consecuencia, sigue estando aumentada la cantidad de yodo que se necesita para ello: el doble de la necesaria antes de comenzar la gesta-

ción. Debe tenerse en cuenta, además, que durante la segunda mitad del embarazo se le suman las necesidades de yodo que tiene el tiroides del feto, que a su vez necesita yodo suficiente para no ser hipotiroxinémico⁷⁻⁹.

Resumiendo: a) para que la glándula tiroides de la madre pueda responder a la presencia del feto con el «pico de T4L» característico del primer trimestre y el mantenimiento durante todo el embarazo de concentraciones séricas de T4L en la zona superior de la normalidad en la población adulta, necesita aumentar considerablemente la cantidad de yodo que ingiere habitualmente, hasta 250-300 µg de yodo/día como mínimo, y b) como no puede duplicar la cantidad de sal yodada, necesita suplementos adecuados desde el comienzo del embarazo o antes de ser posible, y hasta el parto.

La yododeficiencia durante el embarazo dificulta la respuesta de la función tiroidea materna a las nuevas condiciones impuestas por el feto

Es muy importante comprender que el aumento de las necesidades de yodo durante el embarazo es consecuencia di-

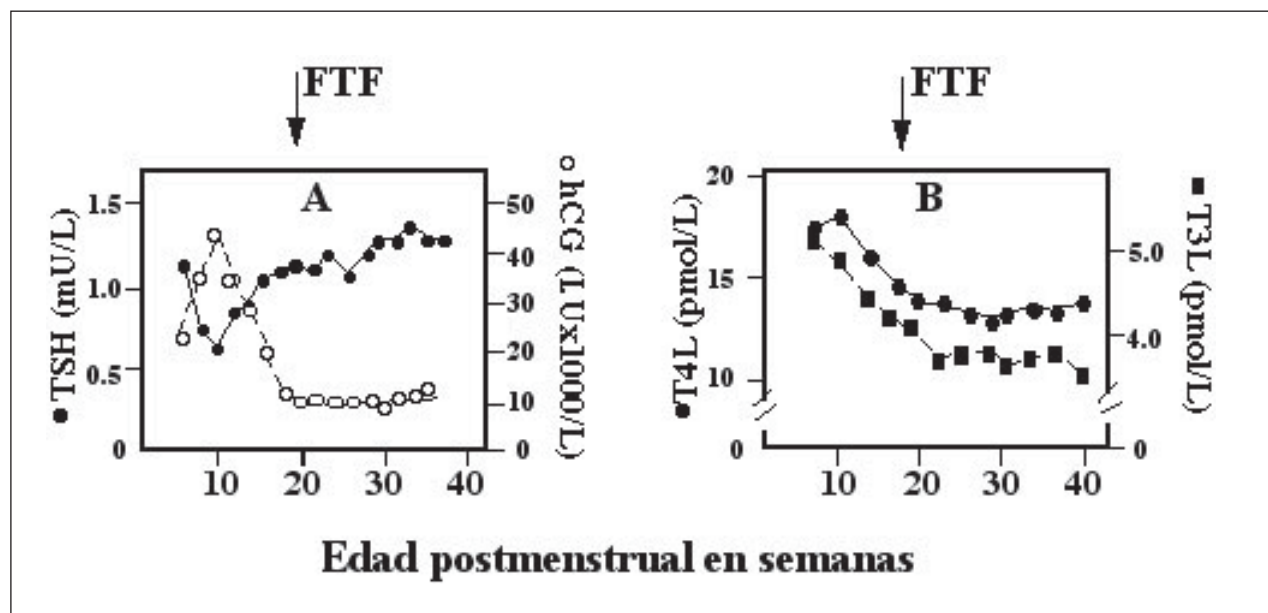


Fig. 4. Cambios que la presencia del feto impone en la función de la glándula tiroidea de la madre, desde el comienzo del embarazo. La secreción de tirotropina no se regula ya por el servomecanismo negativo hipotálamo-hipófisis-tiroides, que queda sobreesido por las altísimas concentraciones de gonadotropina coriónica humana (hCG). Ésta tiene una actividad tirotrópica muy inferior a la de cantidades equimolares de tirotropina. Pero en estas concentraciones tan elevadas, estimula la secreción de T4 y T3 por la madre, y aparecen los «picos» de T4L y T3L del primer trimestre impuestos por el feto¹⁷, muy probablemente en beneficio propio⁷⁻⁹. FTF: comienzo de la función tiroidea fetal; TSH: tirotropina.

recta de la presencia del embrión y del feto: una mujer sin hipotiroxinemia por deficiencia de yodo antes del embarazo puede volverse rápidamente hipotiroxinémica al comienzo si no se duplican las cantidades de yodo de las que puede disponer. Comprobar que la cantidad de yodo que ingiere una mujer es adecuada antes del embarazo y confirmar que su tiroxinemia es normal no deben llevar a la conclusión de que no hay riesgos, ya que es la mera presencia del feto lo que impone las nuevas condiciones. De forma que hay que asegurar suplementos de yodo adecuados desde el comienzo mismo del embarazo, o antes cuando se trate de embarazos programados. En la figura 5A se resumen datos de la Comunidad de Madrid, clasificada como zona de yododeficiencia leve por estudios epidemiológicos realizados en escolares. En embarazadas normales no se observó «el pico de T4L» del primer trimestre, que sin embargo aparecía claramente en aquellas que recibieron suplementos de yodo desde el comienzo del embarazo. La media de las concentraciones séricas de T4L durante los 3 trimestres también eran superiores en las embarazadas que recibieron suplementos de yodo (fig. 5B) y tenían yodurias de 180-200 µg de yodo/l, que indicaban una ingestión media de 250-300 µg de yodo/día, frente a yodurias de 90-95 µg/l (125-135 µg/día) en las embarazadas no suplementadas. La figura 6 muestra la correlación directa observada cuando se representó la mediana de T4L del primer trimestre y las medianas de yoduria correspondientes a 4 estudios epidemiológicos diferentes: el «pico de T4L» se aplatina tanto más cuanto menor es la yoduria, que a su vez depende de la cantidad de yodo ingerida.

La administración de suplementos de yodo durante el embarazo, de alrededor de 200 µg/día, no tiene contraindicación alguna ya que, si el yodo administrado no es necesario y la ingesta de yodo ya era suficiente para cubrir las necesidades durante el embarazo, su exceso se elimina por la orina. Las cantidades de yodo que pueden ser excesivas para

una glándula tiroides sana, en la que funcionan correctamente los mecanismos de autorregulación, exceden los varios gramos diarios, como ya se refirió. Incluso tomar aceites yodados durante el embarazo, que conlleva cantidades muy superiores de yodo que las que se recomienda aquí como suplementos de yoduro, no presenta peligro para la mujer ni para el feto, tal y como puede comprobarse en documentos de la OMS²⁰.

Necesidades de suplementos de yodo durante la lactancia

Al nacer, el feto deja de controlar de forma directa la función tiroidea de la madre por los mecanismos que se han ido exponiendo, por lo que ésta ya no necesita mantener concentraciones séricas de T4L y T4 total elevadas. Por lo tanto, los suplementos de yodo podrían parecer superfluos. Pero no lo son, porque la leche materna no contiene hormonas tiroideas en cantidades fisiológicamente relevantes, pero sí contiene yodo, y es la única fuente de este micronutriente para el lactante durante un período de su vida en que el desarrollo cerebral sigue necesitando T4. La glándula mamaria concentra el yodo circulante materno, en detrimento de las reservas tiroideas maternas. Por lo tanto, las necesidades de yodo de la madre siguen estando muy aumentadas durante la lactancia. Los suplementos de yodo siguen siendo necesarios para el recién nacido, en el que hay que evitar la hipotiroxinemia por deficiencia de yodo. Cuando no es posible la lactancia materna, se debe usar productos de alimentación neonatal que lo contengan en las cantidades recomendadas en la actualidad, y en modo especial si el recién nacido es prematuro^{18,19}. Cuando la lactancia materna no es posible, ya no es necesario continuar suministrando los suplementos de yodo.

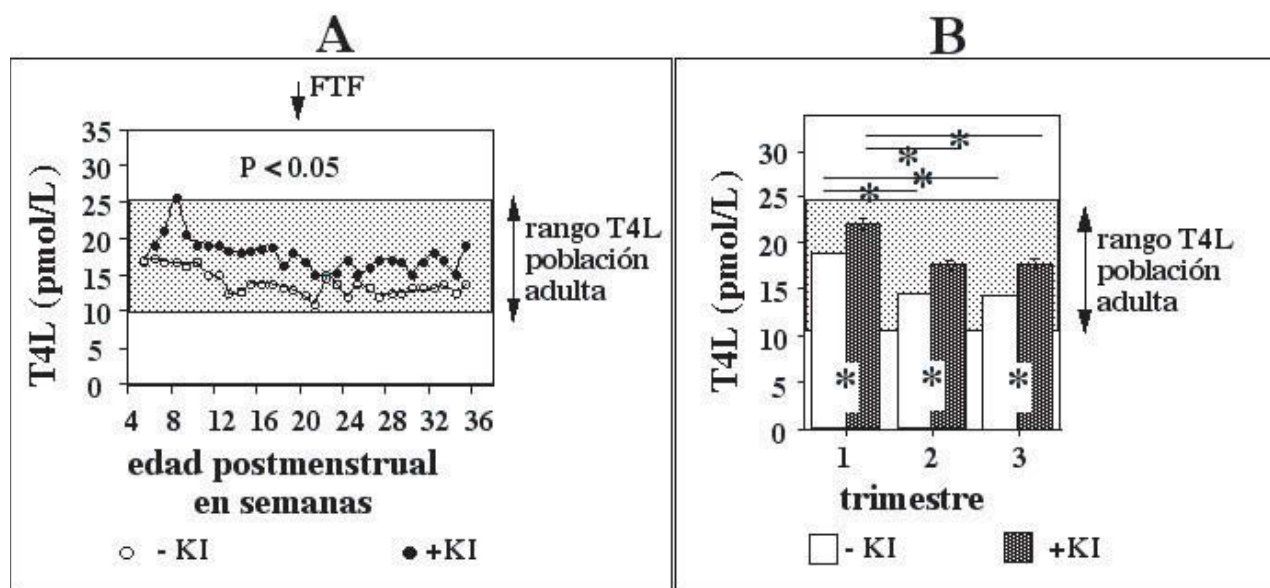


Fig. 5. Resumen de los resultados principales obtenidos en mujeres embarazadas normales (-IK) de la Comunidad de Madrid y en un grupo que recibió suplementos de yodo (+IK) desde la primera visita a las 12 semanas de embarazo aproximadamente. El panel A muestra que la T4L materna presentaba valores dentro de la mitad más baja de los de referencia para la población adulta, y no se aprecia el «pico» de T4L característico del primer trimestre. Sin embargo, se lo observó claramente en las embarazadas que recibían el suplemento de yoduro potásico. El panel B muestra que los valores medios de la T4L materna eran significativamente más altos en las mujeres suplementadas que en las que no recibían yoduro potásico desde el comienzo hasta el final del embarazo. FTF: comienzo de la función tiroidea fetal.

RAZONES EXPERIMENTALES PARA MANTENER UNA INGESTA DE YODO ADECUADA EN LA GESTACIÓN

Hay abundante evidencia epidemiológica para relacionar la yododeficiencia materna con déficit de desarrollo cognitivo y psicomotor de la prole, incluso en casos de deficiencias de yodo leves. Esta evidencia, basada en estudios epidemiológicos, ha recibido muy recientemente una importante confirmación causal directa. Vermiglio et al²¹ han llevado a cabo un estudio que permite relacionar la hipotiroidinemia materna en los diferentes trimestres del embarazo con el desarrollo del correspondiente hijo, seguido hasta los 10 años de edad. El desarrollo cognitivo se correlacionó significativamente con el grado de hipotiroidinemia materna durante la primera mitad de la gestación, pero no con hipotiroidinemias de aparición posterior. El hallazgo más importante, y totalmente imprevisto, fue que un 70% de la prole de las madres con yododeficiencia leve presentaba déficit de atención con hiperactividad (ADHD: *attention deficit hyperactivity disorder*), mientras que ésta no se diagnosticó en la prole de madres de una zona control sin yododeficiencia. La combinación de cociente cognitivo disminuido y ADHD influye negativamente en la capacidad del niño para hacer frente a los retos de una sociedad industrializada cada vez más competitiva.

Obviamente, razones éticas impiden obtener en humanos evidencia directa de una relación causal entre hipotiroidinemia materna durante la primera mitad de la gestación y alteraciones del desarrollo de la corteza cerebral. Para ello se ha recurrido a modelos experimentales en ratas. En esta especie la función tiroidea fetal no comienza hasta E17,5-18, y el nacimiento tiene lugar a E21-22. Se ha utilizado 2 modelos experimentales diferentes^{22,23}. En ambos casos las ratas preñadas recibieron bromodeoxiuridina (BrdU) durante 3 días (E14-16) anteriores al comienzo de la función tiroidea del feto, o a E17-19, muy al comienzo. La BrdU se incorpora al núcleo durante la última fase S del ciclo celular de las

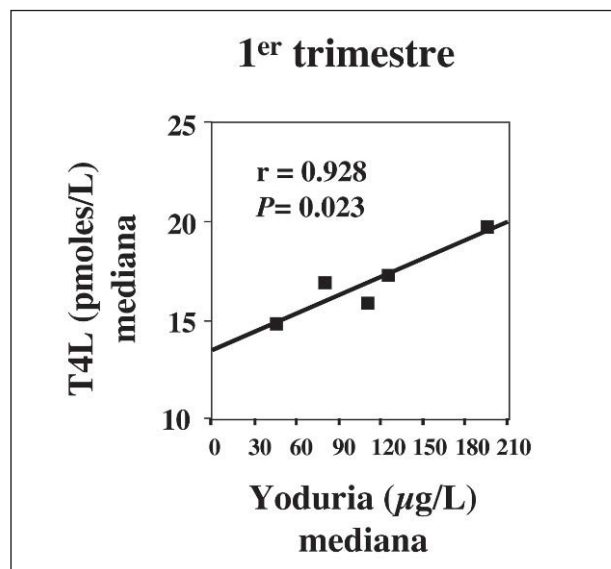


Fig. 6. Resumen de los datos obtenidos en estudios epidemiológicos realizados en mujeres embarazadas normales, en los que se comprueba la correlación positiva entre la mediana de las concentraciones de T4L del primer trimestre y la ingesta de yodo, evaluada por la yoduria: una yoduria de 200 µg/l se corresponde con una ingestión diaria de 300 µg. El rango de referencia de las T4L suministrado por los fabricantes del ensayo de T4L empleados en estas mujeres es de 10-25 pmol/l. Cuanto menor es la cantidad de yodo disponible durante el embarazo, más aplanado es el «pico» de T4L del primer trimestre y mayor es la probabilidad de déficit de desarrollo cognitivo y psicomotor.

células cerebrales del feto, justo antes de comenzar su migración hacia su localización definitiva. Se encontró que la

Corteza Somatosensorial primaria

Inyecciones de BrdU a E14 - 16

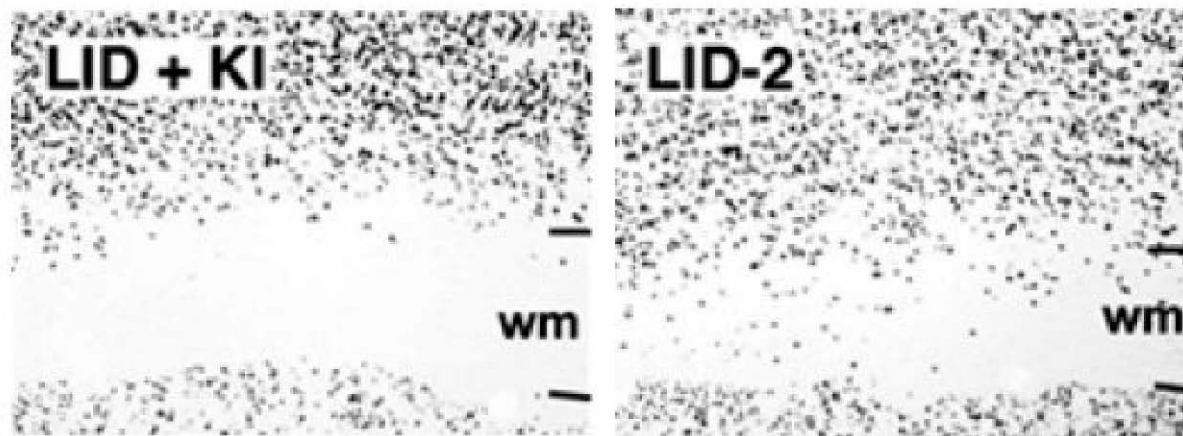


Fig. 7. Microfotografía de la corteza somatosensorial de ratas, de 40 días de edad, cuyas madres fueron inyectadas diariamente con BrdU entre E14 y E16. El panel izquierdo muestra células BrdU inmunorreactivas (células BrdU+) localizadas en la materia blanca subcortical (wm) de la prole de ratas controles (LID+KI). En el panel derecho se muestra la presencia de células BrdU+ heterotópicas que se encuentran en la materia blanca subcortical de la prole de ratas a dieta muy carente en yodo (LID-2)²². BrdU: bromodeoxiuridina.

hipotiroidismo materno causaba una alteración irreversible de la migración radial de neuronas hacia las diferentescapas de la corteza cerebral y alteraciones de su citoarquitectura y la del hipocampo. Se encontró en localizaciones heterotópicas una proporción importante de las células marcadas con BrdU, y disminuyó la proporción de neuronas que alcanzaron las capas que les corresponden normalmente. Esto ocurre tanto en el caso de ratas hipotiroidémicas por yododeficiencia como en el caso de ratas moderadamente hipotiroidémicas durante un período muy breve de la preñez, correspondiente a la primera mitad del embarazo humano. Las alteraciones de la migración y de la citoarquitectura de la corteza y del hipocampo son irreversibles. Sólo se puede prevenirlas evitando la hipotiroidismo materno. La figura 7 ilustra las alteraciones de la neurogénesis atribuibles a la hipotiroidismo materno durante fases iniciales del desarrollo del cerebro fetal cuando se usó el modelo de ratas hipotiroidémicas por deficiencia de yodo²² y la figura 8 cuantifica resultados obtenidos con el modelo de hipotiroidismo materno muy leve y transitorio²³. En el hombre, la migración de neuronas radiales correspondientes a las que ocurren a E14-16 y E17-19 en el cerebro de la rata se corresponden con eventos que transcurren en su mayor parte en la primera mitad del embarazo, en su mayoría antes del comienzo de la función tiroidea fetal a las 18-20 semanas de embarazo^{22,23}.

CONCLUSIONES

La abundante evidencia que se ha ido acumulando en las últimas décadas, tanto por estudios epidemiológicos como por experimentos en modelos animales, pone de manifiesto que cualquier situación que dificulte el aumento de la producción y la secreción de T4 materna en las cantidades que requiere el desarrollo del feto es potencialmente peligrosa.

En consecuencia, en una reunión de expertos convocada expresamente para ello por la OMS, celebrada a finales de

enero de 2005 en Ginebra, acordamos modificar las recomendaciones anteriores referentes a las necesidades de yodo durante el embarazo y la lactancia, recomendando un mínimo de 250 µg de yodo al día e indicando que se puede llegar a 500 µg/día sin problemas. Asimismo se recomienda la utilización sistemática de suplementos, preferiblemente en forma de IK, de 150-200 µg/día, para todas las mujeres embarazadas y lactantes que viven en países en los que no se haya demostrado que la yodación universal de la sal está implementada correctamente desde hace tiempo y se haya comprobado periódicamente la eliminación de la deficiencia de yodo, tanto moderada como leve, incluso en las embarazadas.

Hasta muy recientemente, para asegurar esta suplementación había que recurrir a algunos preparados vitamínico-minerales que contienen yodo en cantidades adecuadas. Pero la tendencia actual es no recetar estos preparados, ante la preocupación de que se pueda exceder las dosis aconsejadas de otros de sus componentes. En esto estriba la importancia de la reciente aparición en las farmacias españolas de un preparado que sólo contiene yoduro potásico, el Yoduk®. La presentación de 200 µg es la adecuada en la situación actual de deficiencia de yodo leve-moderada que se presenta en las embarazadas españolas. Convencidas las autoridades sanitarias de las diferentes autonomías, se ha apoyado la iniciativa del Ministerio de Sanidad y Consumo de incluirlo entre los medicamentos que se puede recetar a cargo de la Seguridad Social, de los que se ha excluido los preparados vitamínico-minerales.

Recientemente ha aparecido un estudio epidemiológico²⁵, realizado en 3 áreas chinas, que puede contribuir a crear confusión acerca de las medidas de suplementación que aquí se aconsejan. Estudian 3 áreas muy diferentes, en las que durante los 10 años anteriores, o más, la población ha tenido una nutrición en yodo, medida indirectamente por la yoduria, bastante diferente: las medianas eran de 84 µg/l en la que definen como zona de deficiencia de yodo (zona 1), 243 µg/l en la que consideran zona de ingestión más que

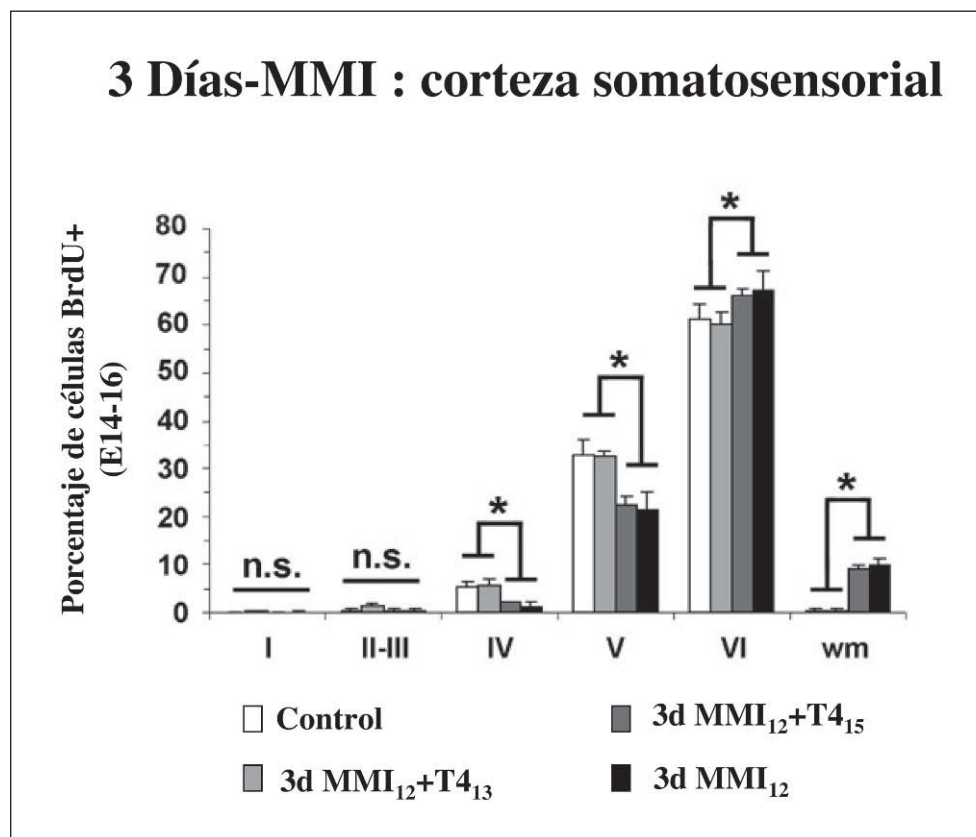


Fig. 8. Histograma que representa los porcentajes de células BrdU positivas en diferentes capas (I-VI) de la corteza cerebral y en materia blanca subcortical (wm) encontradas en ratas de 40 días de edad, nacidas de madres sometidas a diferentes tratamientos durante la preñez y antes del comienzo de la función tiroidea fetal. El BrdU se incorporó a neuronas que comenzaron su migración radial a E14-16. Las madres recibieron un bociógeno (MMI) durante sólo 3 días, comenzando por la mañana de E12 y retirándolo por la mañana de E15 (grupo 3d MMI₁₂). Otros dos grupos tratados igualmente se infundieron por 3 días con T4 en dosis fisiológicas, empezando durante el tratamiento con MMI (grupo 3d MMI₁₂ + T₄₁₃) o al finalizarlo (grupo 3d MMI₁₂ + T₄₁₅). Se confirmó que las ratas preñadas de los grupos 3d MMI₁₂ y 3d MMI₁₂ + T₄₁₅ eran moderadamente hipotiroideas durante un período muy transitorio, de 3 días aproximadamente, mientras que esta situación se obvió con la infusión de T4 comenzada durante el tratamiento con MMI (grupo 3d MMI₁₂ + T₄₁₃). El histograma muestra que en los fetos de las madres 3d MMI₁₂ y 3d MMI₁₂ + T₄₁₅ las células BrdU+ se encontraron en localizaciones heterotópicas donde no se encuentran en la prole de ratas controles, como la sustancia blanca subcortical (wm), y en mayor número de lo habitual en las capas más profundas (capa VI) a costa de las que migrarían a capas superiores (capas V y IV). Estos resultados muestran que una situación de hipotiroidismo leve y muy transitoria al comienzo de la neurogénesis es suficiente para producir cambios de la migración radial de neuronas, que ya son irreversibles cuando se retrasa el tratamiento con T4. También se producían alteraciones de la citoarquitectura de la corteza y el hipocampo y disfunciones funcionales. NS: sin significación estadística. *Diferencias significativas. (Tomado de Ausó et al²³.)

adecuada (zona 2) y de 651 µg/l en la que definen como zona con ingestión excesiva (zona 3). Encuentran un aumento de afecciones tiroideas (hipotiroidismo e hipertiroidismo clínicos y subclínicos, bocio, tiroiditis autoinmunitaria, etc.) en las zonas 2 y 3 con respecto a la zona 1, y es máximo el aumento en la zona 3. Los autores atribuyen una relación causal entre una ingestión más que adecuada o excesiva de yodo y el aumento de enfermedades tiroideas. Es de destacar un grave fallo en este estudio y, por ende, en las conclusiones de los autores: no aportan evidencia alguna que excluya otras diferencias importantes entre las 3 zonas, de tipo genético, medioambiental, nutricional, etc., ya que lo único que miden son las yodurias. Sean o no válidas las conclusiones de los autores, lo que sí deseamos destacar aquí es que no se debe extrapolarlas a las mujeres embara-

zadas y lactantes suplementadas con 200 µg/día durante los 15 meses de embarazo y lactancia.

Recomendaciones

Urge implementar el uso de suplementos de yodo que aumenten la ingesta en 200-300 µg de yodo/día, comenzando, siempre que sea posible, antes del embarazo y prolongando su uso durante la lactancia.

Debe hacerse de forma generalizada, sin exigir pruebas previas de que la embarazada en cuestión es yododeficiente e hipotiroxinémica, de la misma manera que se ha generalizado el uso de folatos sin pruebas previas de que la mujer sea folatodeficiente. Sólo así dejaremos de conculcar los derechos del niño que aún no ha nacido y que aquí repetimos:

«toda madre tiene el derecho a una ingestión adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que su hijo tenga el desarrollo mental óptimo que le corresponde» (tablas 1 y 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Deficiencia de yodo: Derechos de la Infancia. *An R Acad Nac Med*. 1998;115:683-701.
2. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77:217-20.
3. Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf*. 2000;22:89-95.
4. Glinioer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*. 2000;10:871-7.
5. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Consequences of iodine deficiency for brain development. En: De Vijlder JMM, Morreale de Escobar G, editores. *The thyroid and the brain*. Stuttgart: Schattauer; 2003. p 33-56.
6. 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.
7. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:225-48.
8. Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: Mateu S, Amarilla M, editores. *Yodo y salud en el siglo XXI*. Madrid: European Pharmaceutical Law Group, Recordati España; 2004. p. 105-44.
9. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:U25-37.
10. Proceso Asistencial Integrado del embarazo, parto y puerperio. Sevilla: Consejería de Salud de Andalucía (SAS); 2005. p. 110.
11. Delange F, Dunn JT, Glinioer D. Specific recommendation on iodine nutrition for mothers and infants in Europe. En: Delange F, Dunn JT, Glinioer D, editores. *Iodine deficiency in Europe*. New York: Plenum Press; 1993. p. 478-9.
12. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. El yodo durante la gestación, lactancia y primera infancia. Cantidades mínimas y máximas: de microgramos a gramos. *Prog Diag Tratamiento Prenatal* 2005;17:111-7.
13. Calvo RM, Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats: Crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest*. 1990;86:889-99.
14. Kester MH, Martínez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3117-28.
15. Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar-Morreale HF, Del Rey FE, De Escobar GM. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology*. 2006;147:2098-108.
16. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1768-77.
17. Glinioer D. Regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:133-52.
18. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1704-12.
19. Ares S, Escobar-Morreale H, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Thyroid hormone metabolism in premature infants and their neurodevelopment. En: De Vijlder JMM, Morreale de Escobar G, editores. *The thyroid and the brain*. Stuttgart: Schattauer; 2003. p. 85-96.
20. Iodized oil during pregnancy. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women: a WHO statement. *Bull WHO*. 1996;74:1-3 Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NHD_01.1.pdf
21. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders (ADHD) in the offspring of mothers exposed to iodine deficiency. A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6054-60.
22. 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.
23. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocorticalogenesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004;145:4037-47.
24. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002;23:38-89.
25. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li Y, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006;354:2783-93.