



EDITORIAL

Déficit de yodo en España: ingesta circunstancialmente suficiente pero sin una estrategia explícita de salud pública que garantice su sostenibilidad

Iodine deficiency in Spain: A circumstantially significant ingestion but with no clear public health strategy that ensures sustainability

J. Arena Ansótegui^{a,*} y S. Ares Segura^b

^aSección de Neonatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^bServicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Disponible en Internet el 9 de abril de 2010

Introducción

En 1811, el químico francés Bernard Courtois descubrió el yodo o iodo (I) como un nuevo elemento. Su nombre deriva del griego ioeides, que significa «de color violeta», y se lo debe a Sir Humphry Davy, quien junto con Gay-Lussac, también químicos los 2, confirmaron el descubrimiento de Courtois en 1813. El I pertenece a la familia de los halogenados.

Su carácter de elemento esencial e indispensable para la salud y el desarrollo de las personas y los animales se debe a que es necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas, que no sólo intervienen en el metabolismo de la mayor parte de las células del organismo, sino que desempeñan un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de todos los órganos, especialmente del cerebro. El desarrollo del cerebro humano se realiza durante la vida prenatal y primera infancia, por lo que una deficiencia de I que ocurra en esos períodos de la vida puede producir una hipotiroxemia que repercuta de forma negativa e irreversible en el desarrollo cerebral del niño¹.

El I está ampliamente distribuido en la naturaleza, pero la mayor parte se encuentra en el agua de los océanos, donde

puede alcanzar una concentración de 50 µg/l. La evaporación del agua del mar transporta I a la atmósfera, que posteriormente retornará a la tierra con la lluvia. De todas maneras, la superficie de la tierra es pobre en I especialmente en las zonas montañosas alejadas del mar.

Las necesidades mínimas de I en el ser humano varían durante la vida y son proporcionalmente mayores en la infancia (90 µg/día desde el nacimiento hasta los 6 años, 120 µg/día desde los 6 a los 12 años, 150 µg/día a partir de los 12 años y en la edad adulta, y 250 µg/día en la mujer embarazada y lactante)². Sin embargo, estas necesidades mínimas no están garantizadas con la dieta porque la tierra y, por lo tanto, los alimentos y el agua, son pobres en I y es preciso consumir alimentos enriquecidos con I durante toda la vida. Solamente los productos de origen marino, como el pescado, las algas o los mariscos, aportan a la dieta cantidades significativas de I.

Los problemas derivados de una ingesta insuficiente de I se denominan colectivamente trastornos por deficiencia de I (TDY) y expresan la repercusión de la hipotiroxemia secundaria a la deficiencia de yodo (DY) sobre el crecimiento y desarrollo humano³. Su gravedad depende de la gravedad del déficit y del momento de la vida en que ocurra. El efecto más serio de la DY es el daño cerebral fetal. La tiroxina (T₄) materna atraviesa la placenta desde el principio del embarazo y la tiroides fetal no comienza a funcionar hasta la 10–12 semana, es decir, toda la T₄ que maneja el embrión en el primer trimestre de la gestación es de origen materno,

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemaria.arenaansotegui@osakidetza.net (J. Arena Ansótegui).

y, por lo tanto, la neocorticoagénesis depende íntegramente de la T_4 materna y de su ingesta de I^4 . La suplementación con I desde la concepción asegurará una tiroxina libre (FT4) materna adecuada durante todo el embarazo y la lactancia, y evitará los riesgos derivados de la hipotiroxinemia. Un retraso de 6 a 10 semanas en la suplementación con I al comienzo de la gestación de mujeres hipotiroxinémicas aumenta significativamente el riesgo de retraso en el neurodesarrollo de sus hijos⁵.

Cantidades adecuadas de hormonas tiroideas son necesarias para la migración neuronal y la mielinización del cerebro fetal, y una deficiencia incluso leve de hormonas tiroideas durante la gestación aumenta el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo. Los estudios experimentales muestran claramente alteraciones en la citoarquitectura cortical del cerebro fetal en situaciones de hipotiroxinemia materna⁴, y puede considerarse a la DY como un factor ambiental de anomalías congénitas. Una deficiencia grave durante la gestación aumenta el riesgo de muerte fetal, abortos y anomalías congénitas, y puede conducir a la condición más grave secundaria a la DY materna, llamada cretinismo endémico, que se caracteriza por retraso mental profundo con variados grados de sordomudez, enanismo y espasticidad.

La DY sigue siendo para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la principal causa de retraso mental y parálisis cerebral evitable en el mundo, y se calcula que afecta en mayor o menor medida a más de 2.000 millones de personas, es decir, a la tercera parte de la población mundial².

También según la OMS, el 15,8% de la población mundial (unos 740 millones) tiene bocio, 26 millones de personas presentan algún grado de afectación neurológica y cerca de 6 millones son cretinos con retraso mental profundo.

Actualmente, la mayor parte de Europa, España incluida, presenta cierto grado de DY que afecta a más de 270 millones de europeos; las poblaciones diana son las mujeres que están embarazadas o en lactancia y los niños, y es necesario asumir que la DY sigue siendo en el año 2010 un serio problema de salud pública a nivel mundial y su erradicación es una prioridad también mundial, no tanto por sus consecuencias sobre la propia tiroides, como es el bocio, el hipertiroidismo, el hipotiroidismo e incluso el cáncer de tiroides, sino fundamentalmente por las consecuencias que tiene sobre el desarrollo cerebral de los niños que nacen y viven en zonas deficitarias en I , ya que cualquier grado de DY (leve, moderada o grave) afecta a la función tiroidea de la madre gestante y puede afectar de forma negativa e irreversible al desarrollo cerebral de su hijo^{6,7}.

Los llamados indicadores de la DY permiten describir la situación existente y pueden servir también para monitorizar los cambios ocurridos tras las diversas intervenciones realizadas. Los 3 indicadores mayores que definen la DY según el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la OMS y el Comité Internacional para el Control de los Desórdenes producidos por la Deficiencia de I (ICCIDD) son la prevalencia de bocio y la yoduria en la población escolar, y la prevalencia de la hipertirotropinemia neonatal (TSH superior a 5 mU/l) hallada en las pruebas de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito. La yoduria sigue siendo el principal indicador tanto del déficit como del impacto de las intervenciones realizadas. En ausencia de DY,

la prevalencia de bocio es inferior al 5%, la mediana de la yoduria es superior a 100 $\mu\text{g/l}$, y la tasa de hipertirotropinemia neonatal es inferior al 3%².

La elevación de la TSH en escolares o individuos adultos con DY no es un buen indicador, ya que la escasa cantidad de I que llega a la tiroides se utiliza preferentemente para la síntesis de la triyodotironina (T_3) a expensas de la T_4 , lo que evita que aparezcan los síntomas de hipotiroidismo y aumente la síntesis de la TSH a pesar de la hipotiroxinemia (T_4 baja) existente. Es decir, la tiroides del adulto dispone de un mecanismo de autorregulación intratiroideo independiente de la TSH. Sin embargo, una tasa de hipertirotropinemia neonatal elevada es un indicador válido de la deficiente disposición de I por parte de la madre y, por lo tanto, por parte del feto, porque los mecanismos de autorregulación de la tiroides fetoneonatal no están maduros y ante un déficit de I el feto responde con un aumento de la TSH. También es un buen indicador indirecto de la deficiencia nutricional de I en la población general. Su interpretación es complicada cuando se utilizan antisépticos yodados en el período perinatal, ya que la sobrecarga yodada producida al recién nacido (RN) puede bloquear aunque sea de forma transitoria la todavía inmadura tiroides neonatal por el efecto Wolf-Chaikoff con elevación secundaria de la TSH. El bloqueo será tanto más intenso y prolongado cuanto más inmaduro sea el RN, mayor sea el déficit de I materno durante la gestación y mayor sea la sobrecarga yodada provocada. Por lo tanto, la prevalencia de la TSH neonatal elevada solo es un indicador válido de déficit nutricional de I cuando la sobrecarga perinatal de I está totalmente descartada.

A pesar de estas consideraciones, periódicamente se publican en nuestro país informes sobre la situación nutricional de I en una región o comunidad autónoma y se utilizan para su valoración los datos del cribado neonatal del hipotiroidismo congénito sin tener en cuenta si en alguna maternidad de la zona estudiada se usan antisépticos yodados en la madre para la preparación perineal del parto vaginal, en el campo quirúrgico de las cesáreas o para la colocación del catéter epidural, ni preocuparse de su uso en el RN para la cura del muñón umbilical, la preparación cutánea para una intervención quirúrgica, la colocación de catéteres o la realización de una punción lumbar, por poner algunos ejemplos. No existe ninguna situación perinatal en la que pueda justificarse el uso de antisépticos yodados por los problemas que crea y por existir otras alternativas antisépticas.

La utilización de antisépticos yodados en la madre y en el RN se ha desaconsejado repetidamente en la literatura médica nacional e internacional desde hace más de 15 años⁸ sin que, de momento, en nuestro país se haya erradicado totalmente esta yatrogenia que tantos problemas crea, no sólo porque invalida un buen indicador de la DY y afecta al cribado neonatal del hipotiroidismo congénito, sino porque puede bloquear la tiroides neonatal, con consecuencias negativas e irreversibles sobre el cerebro del RN en desarrollo.

El estudio de la prevalencia del déficit nutricional de I en una población debe ajustarse a una metodología determinada para que sus resultados sean realmente representativos de la realidad, y no de la forma como se ha hecho a veces en nuestro medio⁹.

La deficiencia de yodo en el embarazo

El incremento de las necesidades de I en la mujer embarazada y lactante hasta 250–300 µg/día⁶ se explica fundamentalmente por el aumento del gasto de I que realiza en esos períodos. La mujer suministra al feto por vía transplacentaria el I y la T₄ que necesita para cubrir sus necesidades; se pueden suponer hasta 50–75 µg de I al día, y, al mismo tiempo, parece que existe un aumento del aclaramiento del I por orina y un aumento de hasta un 50% de las necesidades maternas de T₄. Todo esto representa un consumo extra de 50–100 µg de I al día, lo que justifica la recomendación de incrementar la ingesta de I hasta 250–300 µg/día durante todo el embarazo y lactancia, como hacen la OMS, la UNICEF y el ICCIDD².

La causa más frecuente de hipotiroxinemia materna sigue siendo la insuficiente ingesta de I, y la evidencia clínica y experimental avala que la hipotiroxinemia materna causa disfunciones cerebrales en su descendencia, lo que nos obliga a garantizar un aporte adecuado de I durante toda la gestación e incluso antes del inicio de ésta^{4,5,10–13}.

La deficiencia de yodo en la infancia

Los 90 µg de I que necesita diariamente un niño desde el nacimiento hasta los 6 años de edad deben estar garantizados con la alimentación, y es a partir de los 6 meses cuando este aporte de I podría ser deficitario al dejar de consumir leche materna o leche artificial especial para lactantes, comer poco pescado marino y muy escasa cantidad de sal yodada. Las leches artificiales para lactantes están enriquecidas con I y alcanzan una concentración de al menos 100 µg de I por litro de leche; la madre lactante debe tomar la cantidad de I suficiente para que la concentración de I en su leche sea también de al menos 100 µg/l, lo que garantizará el aporte al niño de los 90 µg diarios que necesita, ya que se asume que un niño de esa edad ingiere una cantidad aproximada de 1 l de leche al día. Las consecuencias del posible déficit dependerán lógicamente de la intensidad de la DY y de su duración en una época trascendental para el futuro del cerebro del niño.

Actualmente existe suficiente evidencia de los TDY que ocurren tras una DY durante la gestación, la lactancia y en la vida adulta, pero no se conocen bien las consecuencias de un déficit leve-moderado sobre el desarrollo cerebral de un niño entre los 6 meses y los 3 años, aunque el riesgo es real y existe una preocupación creciente. Como medida para evitar este riesgo se recomienda utilizar sal yodada en los comedores escolares y se está valorando la necesidad de suplementar la dieta de los niños hasta los 3 años con un medicamento que aporte 100 µg de I al día en forma de yoduro potásico (IK)^{14,15}.

Los escasos estudios realizados en nuestro país en niños menores de 3 años no encuentran una deficiente ingesta de I, a pesar de los hábitos dietéticos propios de la edad.

En un estudio realizado en Gipúzkoa en el año 2007 sobre 130 niños sanos de 6 meses a 3 años de edad hemos encontrado una mediana de la yoduria de 127 µg/l, es decir, normal para su edad (la OMS exige a esa edad una yoduria de 100 µg/l o más para considerar una ingesta adecuada de I) sin diferencias en cuanto a la edad o el sexo, el tipo de

lactancia o el consumo de sal yodada o suplementos de I por parte de la madre lactante. La encuesta nutricional puso de manifiesto un consumo habitual de leche y derivados de distintas marcas (datos no publicados). Con la sospecha formal de que debe existir alguna fuente de I no controlada, y muy probablemente ligada a la leche de vaca y sus derivados, que aporte a los niños de este grupo de edad la cantidad de I necesaria, se han realizado recientemente en España 2 estudios para conocer la concentración de I en la leche de vaca comercializada, uno a nivel nacional dirigido por el Prof. Soriguer y otro en Álava dirigido por el Dr. Arrizabalaga todavía no publicado. Los resultados del estudio nacional sobre 362 muestras de leche de toda España muestran una concentración media de 259,1 ± 55,9 µg/l pero fluctuante durante el año, al parecer en relación con la estabulación o no del ganado y, por lo tanto, con el consumo o no de piensos enriquecidos con I, y con un aumento muy significativo en invierno (270,2 ± 55,9 versus 247,1 ± 58,3 µg/l; p < 0,0001)¹⁶. Los resultados obtenidos en Álava son similares. La utilización habitual por parte de algunos ganaderos de antisépticos yodados para la protección y tratamiento de las ubres de las vacas supone, además, un importante incremento del I en la leche. Estas prácticas ganaderas sobre las que no existe ningún control explican que los indicadores de ingesta de I sean normales y que incluso la OMS en su último informe⁸ declare que en España no existe actualmente deficiencia nutricional de I, lo que no significa que el problema esté resuelto, ya que una yoduria superior a 100 µg/l gracias a una ingesta adecuada de I en ese momento es tan sólo una de las exigencias de la OMS para considerar erradicados los TDY. Las otras 2 exigencias son, en primer lugar, que se haya alcanzado la yodación universal de la sal (USI) y que más del 90% de la población la consuma de forma estable, y en segundo lugar, que exista un programa específico de salud pública, que se ajuste al modelo de la OMS y que garantice la eficacia de las intervenciones y la sostenibilidad de la situación³.

En un reciente estudio aleatorizado y doble ciego, diseñado para determinar si la suplementación con I a niños con una DY leve mejoraba su capacidad intelectual, se ha podido demostrar por primera vez que la corrección de la DY, incluso si es leve, puede mejorar su capacidad para aprender. El estudio valoró la eficacia de suplementar con 150 µg/día de I durante tan sólo 28 semanas a un grupo de 184 niños de 10–13 años que presentaban una DY leve (mediana de la yoduria de 63 µg/l y concentración de tiroglobulina de 16,4 µg/l), y se ha observado que, al mismo tiempo que se normalizaban los indicadores de ingesta de I, se producía una mejoría significativa en el razonamiento perceptual medido con la Escala de Inteligencia de Wechsler en el grupo suplementado y no en el grupo placebo¹⁷.

La DY en el período neonatal es la causa más frecuente de aparición de alteraciones de la función tiroidea en los RN, que deben sintetizar suficientes hormonas tiroideas para hacer frente a sus necesidades hormonales^{18–22}. Estas alteraciones pueden tener una presentación clínica variada según el grado de deficiencia: hipotiroxinemia transitoria leve o prolongada, hipertirotrópinemia transitoria o permanente, hipotiroidismo transitorio o permanente. En los RN prematuros, el cuadro clínico más frecuente es la aparición de concentraciones bajas de T₄ en sangre (T₄ y T₄ libre bajas), y los factores asociados a este cuadro de

hipotiroxinemia de la prematuridad son varios: la interrupción brusca del aporte de I y T₄ desde la madre a través de la placenta, el desarrollo incompleto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas, la menor retención tiroidea del I ingerido, el menor volumen del depósito del coloide tiroideo («reserva funcional»), la inmadurez en la síntesis de globulina transportadora, la inmadurez de la síntesis de las enzimas desyodadas y el metabolismo en los tejidos de las hormonas tiroideas, la enfermedad neonatal grave y multiorgánica (disnea, hipoxia perinatal, etc.), la administración de múltiples tratamientos que pueden influir en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas (dopamina, octreotida, corticoides, etc.), y la deficiencia o el exceso de I. La prevalencia del hipotiroidismo transitorio varía geográficamente en relación con la ingesta de I. Este síndrome es frecuente (1/600 RN vivos) en áreas con DY leve, como Bélgica y España, en donde se han realizado estudios en prematuros. Los niños de áreas con DY frecuentemente presentan concentraciones bajas de T₄ asociadas a concentraciones elevadas de TSH en suero, e incluso pueden manifestar síntomas clínicos y radiológicos de hipotiroidismo. Cuando se corrige la DY, la frecuencia con la que aparecen estos casos de hipotiroidismo transitorio disminuye.

El metabolismo de los niños prematuros presenta unas características especiales comparado con el de los niños nacidos a término²³. La excreción urinaria de I en los niños prematuros es 1,5 veces mayor que en los neonatos a término y, por lo tanto, los niños prematuros se encuentran frecuentemente en balance negativo de I. Como consecuencia, necesitan más I para construir sus depósitos intratiroideos. El ICCIDD revisó en 2007 las recomendaciones mínimas diarias. Se propuso que para alcanzar la situación de balance de I positivo, los niños prematuros necesitarían un mínimo de 30 µg de I/kg/día y los niños a término necesitarían un mínimo de 15 µg de I/kg/día. El consenso fue que las fórmulas para niños prematuros contengan 200 µg de I/l, y que las fórmulas de inicio contengan 100 µg de I/l. La nutrición parenteral se utiliza de forma habitual en la práctica clínica en todos los RN inmaduros en las primeras horas de vida. En la actualidad, las preparaciones utilizadas para la alimentación parenteral en RN presentan un contenido de I de 1 µg/ml. No existen en la actualidad preparados para alimentación parenteral cuyo contenido de I sea superior^{21,22}. En estudios piloto se ha descrito que la suplementación parenteral con cantidades de I aproximadas de 30 µg/kg/día produce balance positivo en el RN, son cantidades seguras y no producen efectos secundarios. La suplementación enteral de I en el grupo de los niños muy inmaduros (por sonda nasogástrica o gotas orales) es eficaz, más fácil de administrar y más barata y no expone al paciente a mayor riesgo de infección sistémica.

Los requerimientos de I en RN se establecieron teniendo en cuenta la ingesta observada de I en lactantes alimentados exclusivamente con leche humana en zonas sin carencia de I en la dieta de las madres lactantes. Sin embargo, el contenido del I de la leche materna depende de la ingesta dietética de la madre embarazada y lactante y de la ingesta de I en la población en general. La leche materna, las fórmulas artificiales y los compuestos utilizados para la nutrición parenteral son las fuentes principales de I en los RN. Los estudios realizados en prematuros de 27–36 semanas

de edad gestacional en el Servicio de Neonatología de La Paz pusieron claramente de manifiesto que la mayoría de estos niños presentaban ingestas de I por debajo de las recomendaciones. También presentaban muy bajas concentraciones de tiroxina libre y triyodotironina, y tenían relación directa con la ingesta de I. Los RN prematuros y aquéllos en circunstancias especiales que se encuentren en riesgo de DY o alteraciones de la función tiroidea precisan de una monitorización detallada de la función tiroidea durante el período neonatal: RN con peso al nacimiento inferior a 1.500 g, neonatos con enfermedad neonatal grave o que precisan dosis altas de dopamina, dobutamina o medicamentos que puedan alterar la función tiroidea, aquéllos con nutrición parenteral exclusiva, RN en los que se han utilizado desinfectantes yodados y cirugía mayor o que han recibido contrastes yodados en el período neonatal (radiología con contrastes o cateterismo cardíaco) y RN hijos de madres con enfermedad tiroidea^{21,22}.

La adecuada ingesta de I materna también asegura que la madre aporte cantidades adecuadas de I a través de la leche durante la lactancia y, por lo tanto, «la lactancia materna es la mayor fuente de yodo para el niño y se debe promocionar la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida». Pero el neonato puede encontrarse en una situación de DY si la lactancia materna no es posible, como ocurre en la mayoría de los niños que nacen prematuramente^{18–22}.

Se ha estudiado el desarrollo mental y psicomotor de los prematuros, y se ha encontrado que los índices de desarrollo psicomotor eran inferiores en los niños que tuvieron concentraciones bajas de T₄ o T4L durante el período neonatal, sobre todo si esta situación se prolongó durante los primeros 2 meses de vida^{22,23}.

Consideraciones finales

La OMS, el UNICEF y el ICCIDD proponen como estrategia mundial para erradicar los TDY implantar la USI, que consiste en que toda la sal existente en el mercado, tanto para el consumo humano como para los animales y la industria alimentaria esté enriquecida con I en una cantidad variable dependiente del déficit existente y del consumo medio de sal en las distintas regiones o países. Se recomienda una concentración mínima de 20 ppm o, lo que es lo mismo, 20 mg de I por kg de sal², y monitorizar regularmente la ingesta de I de la población vigilando la excreción de I por la orina, que es el mejor indicador de la ingesta, para ajustar la concentración de I en la sal y así poder garantizar una ingesta adecuada de I.

Las necesidades aumentadas de I durante la gestación junto con el bajo consumo de sal en ese período y la inexistencia de la USI en nuestro medio, hace necesario «suplementar con un preparado farmacológico de IK que aporte 200 µg/día de I a toda mujer que pueda quedarse embarazada, durante el embarazo y la lactancia» según recomiendan la OMS¹³, la Sociedad Francesa de Endocrinología²⁴, el Ministerio de Sanidad y Consumo¹², la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (circular de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO de 12 de Diciembre de 2005 a todos sus socios), la Sociedad Española de Neonatología y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición²⁵, entre otros.

Una vez que la USI esté establecida durante al menos 2 años, las necesidades especiales de la mujer embarazada y lactante estarán cubiertas con la dieta y no precisarán un suplemento farmacológico.

La especial necesidad de T₄ por el cerebro del niño hasta los 3 años de edad supone un reto nutricional muy importante que garantice un aporte de I suficiente y mantenido. La adecuada ingesta de I por los niños españoles, al parecer vehiculado por la leche y derivados, no tiene garantizada su sostenibilidad y está a merced de unas prácticas ganaderas que pueden cambiar en cualquier momento, como ha ocurrido recientemente en Australia, con la consiguiente reaparición inesperada de la DY en la población general y sobre todo infantil. En cualquier caso, la ausencia de DY en los niños desaconseja una suplementación generalizada con IK en nuestro país, pero obliga a una frecuente monitorización de la yoduria mediante un programa específico de salud pública como propone la OMS².

Los niños prematuros se consideran como un grupo de especial riesgo de presentar DY y de tener consecuencias, independientemente del estado de aporte de I en el resto de la población. Se debe asegurar, por lo tanto, que el aporte de I sea suficiente para que la glándula del niño prematuro pueda ir madurando, captando I y sintetizando hormonas tiroideas desde el nacimiento. Incluso se podrían administrar suplementos de I si la cantidad aportada por la alimentación fuera insuficiente.

Bibliografía

- Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Consequences of iodine deficiency for brain development. En: Morreale de Escobar G, De Vijlder Jan JM, Butz S, Hostalek U, editores. *The Thyroid and Brain*. Stuttgart, Germany: Schattauer; 2003. p. 33–56.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO/NUT; 2007. p. 6.
- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;2:1126–9.
- Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: A public health challenge. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:338–43.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: The importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 2009;19:511–9.
- Díaz Cadórniga F, Delgado Álvarez E. La ingesta de yodo en España. Situación de la mujer embarazada. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50:5–20.
- WHO, UNICEF. Iodine deficiency in Europe: A continuing public health problem. Andersson M, De Benoist B, Darnton-Hill I, and Delange F, editores. Geneva; 2007. p. 23–24.
- Arena Ansotegui J, Emparanza Knörr JI. Los antisépticos yodados no son inocuos. *An Esp Pediatr*. 2000;53:25–9.
- Soriguer F, García-Fuentes E, Rojo G, Santiago P, Oliveira G, García-Escobar E, et al. Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:105–24.
- Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y del yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta adecuada de yodo en la gestación. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50:21–34.
- Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*. 2004;2:1–12.
- Arena Ansotegui J. Necesidades de yodo durante la gestación. En: Guía para la prevención de defectos congénitos. Ed Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. p. 21–4.
- Anderson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J, WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less 2-years-old: Conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr*. 2007;10:1606–11.
- Dunn J. Iodine should be routinely added to complementary foods. *J Nutr*. 2003;133:3008S–10S.
- Delange F. Epidemiology and impact of iodine deficiency in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2005;18:1245–51.
- Soriguer F, García-Fuentes E, Gutiérrez-Repiso C, González-Romero S, Oliveira G, Garriga J, et al. La yoduria se asocia con la concentración de yodo en la leche comercial. 34.º Congreso de la SAEN. Granada: Libro de Actas; 2009. p. 42–43.
- Gordon R, Rose M, Skeaff S, Gray A, Morgan K, Ruffman T. Iodine supplementation improves cognition in mildly iodine-deficient children. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1264–71.
- Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinaemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1704–12.
- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Neonatal iodine deficiency: Clinical aspects. *J Ped Endocrinol Metab*. 2005;18:1257–64.
- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G, and the Spanish Preterm Thyroid group. Iodine during the neonatal Period: Too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:163–6.
- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine balance, iatrogenic excess and thyroid dysfunction in premature newborns. *Seminars in Perinatology*. 2008;32:407–12.
- Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine nutrition and iodine deficiency in term and preterm newborns: Iodine nutrition in newborns. En: Preedy VR, Burrow GN, Watson R, editores. *The comprehensive handbook on iodine*. Oxford: Academic Press; 2009. p. 477–85.
- Reuss ML, Panetti N, Pinto-Martín JA, Paneth N, et al. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996;334:821–6.
- Caron PH, Glinoe D, Lecomte J, Orgiazzi J, Wemeau L. Apport iodé en France: prevention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Ann Endocrinol*. 2006;67:281–6.
- Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España. Málaga 17 de Diciembre 2004. *Prog Diag Trat Prenat*. 2005;17:13–4.