



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**SITUACIÓN NUTRICIONAL DE YODO, PRESENCIA DE BOCIO Y FUNCIÓN TIROIDEA EN UNA POBLACIÓN DE MUJERES EMBARAZADAS EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ (COLOMBIA)**

**Sandra Mora Thiriez. MD.**

**Estudiante de Posgrado Especialidad Endocrinología**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Endocrinología**

Director:

**Dr. Roberto Franco, MD.**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Interna  
Programa Endocrinología  
Bogotá D.C., Colombia  
2015

## Resumen

Los trastornos nutricionales del yodo constituyen un espectro, donde tanto la deficiencia como el exceso se asocian con alteraciones en la función tiroidea (1). A pesar del esfuerzo por prevenir la deficiencia de yodo, esta sigue siendo altamente prevalente (2); además de ser una causa de disfunción cognitiva prevenible en niños (3-6). Las mujeres embarazadas y sus fetos son más vulnerables a la deficiencia de yodo, en nuestro país faltan investigaciones al respecto (7). El exceso de yodo tampoco es inocuo y también se asocia con alteraciones en la función tiroidea a largo plazo (8-10). Realizamos un estudio piloto, descriptivo, transversal para evaluar la función tiroidea, la presencia de bocio y el estado nutricional de yodo en mujeres embarazadas en la ciudad de Bogotá, en un área considerada yodo-suficiente.

## Summary/Abstract

Iodine disorders constitute a spectrum of alterations where both deficiency and excess have been linked to thyroid dysfunction (1). Although great efforts have been made to alleviate iodine deficiency, it still constitutes a public health issue, particularly because it is a preventable cause of cognitive dysfunction in children (3-6). Pregnant women and their fetuses are more vulnerable to iodine deficiency but few studies that have addressed this issue (7). Iodine excess might also have a negative impact on thyroid function on the long term (8-10). We conducted a descriptive transversal pilot study to establish thyroid function, goiter and iodine nutritional state in a group of pregnant women in the city of Bogota-Colombia in an area considered to be iodine-sufficient.

**Contexto:** Evidencia clínica sobre los efectos del estado nutricional de yodo (tanto para deficiencia como exceso) y su efecto sobre la función tiroidea durante el embarazo.

**Objetivo:** Evaluar el estado nutricional de yodo y sus efectos en la función tiroidea en un grupo de mujeres sanas embarazadas en un área urbana de la ciudad de Bogotá, en un área considerada yodo-suficiente.

**Procedimientos:** Fueron recolectadas muestras de sangre y orina al azar. Se midió tirotropina (TSH), T4 libre (T4I), anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) y yoduria. No realizó ninguna intervención.

**Resultados:** La edad media de las pacientes de nuestro estudio fue de 23.3 años, donde el 89.3% de las pacientes estaban en segundo o tercer trimestre de embarazo. El 51% de las pacientes eran primigestantes. Entre las pacientes multíparas, el 14% tenía antecedente de aborto. Tenían un índice de masa corporal promedio de 24.8, cercano al sobrepeso. Todas las mujeres consumían agua del acueducto y el 99.5% consumía sal yodada. La prevalencia de bocio por palpación fue del 3.6%. La excreción urinaria de yodo estuvo en el rango de probable exceso con una mediana de 354 ug/L (59-520 ug/L), sin diferencias entre la edad gestacional. La prevalencia de hipotiroidismo franco fue del 1.3% y del subclínico del 14%. Utilizando los puntos de corte por trimestre propuestos por la Sociedad de Endocrinólogos, la

prevalencia aumentó al 43% en el primer trimestre y 34% en el segundo y tercer trimestre (11). Niveles positivos de anti-TPO fueron solo del 0.75%, sin correlación con el antecedente de abortos, sin embargo el 40.5% de las pacientes con antecedente de abortos tenían TSH en rangos extremos.

**Conclusiones:** Encontramos en nuestra población gestante unos niveles de posible exceso de yodo y una alta prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico, con una baja prevalencia de anticuerpos anti-TPO.

**Palabras clave:** embarazo, pruebas de función tiroidea, yodo.

## Introducción

La disfunción tiroidea durante el embarazo se asocia con desenlaces adversos tanto para la madre como para el feto (12,13). El yodo es necesario para mantener la función tiroidea y está demostrado que su deficiencia se asocia con alteraciones en el neurodesarrollo (4-6). La prevalencia de la disfunción tiroidea durante el embarazo es del 3% (14,15). La principal etiología es la deficiencia de yodo y luego la tiroiditis crónica autoinmune en países yodo suficientes (16). Actualmente no existe un consenso para incluir la tamización universal de la función tiroidea en mujeres gestantes (11,14,17).

La estrategia de yodación universal de la sal ha sido eficaz (18). Colombia definió como política de salud pública, yodar la sal hace mas de 50 años (19). Sin embargo desde el 2004, es considerada por la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (OMS/FAO) como un país con posible exceso de ingesta de yodo (20).

La presencia de bocio en áreas yodo deficientes ha demostrado una buena correlación con el estado nutricional de yodo (21-23). Sin embargo una vez implementado el programa de yodación, la presencia de bocio pierde sensibilidad (24). La OMS recomienda en el seguimiento de los programas de yodación de la sal, medir la función tiroidea, pero también es un parámetro poco sensible. Si bien los valores TSH se encuentran definidos en adultos, falta consenso en los puntos de corte en mujeres embarazadas. Los propuestos en la actualidad (TSH 2.5 mIU/L en primer trimestre y 3 mIU/L para segundo y tercer trimestres) podrían identificar mujeres con deficiencia severa de yodo, pero no pueden ser utilizados para diagnosticar deficiencias menos severas, dado que en estas condiciones los valores tanto de TSH como de T4I pueden estar en rangos normales (25). Actualmente, la medición de los niveles de yodo en orina ocasional son el mejor indicador poblacional de la situación nutricional de yodo (24).

A nivel mundial, los programas de vigilancia para detectar la deficiencia de yodo son realizados preferencialmente en escolares. Debido a que los requerimientos de yodo en escolares son menores, una deficiencia de yodo en las mujeres embarazadas podría pasar inadvertida (26,27). Algunos investigadores, incluyendo la OMS han enfatizado en la importancia de estudiar el estado nutricional de yodo en poblaciones vulnerables como las

embarazadas debido a que la economía de la tiroides y los requerimientos de yodo aumentan durante la gestación (28,29). Una vez instaurado el programa de yodación de la sal, recomiendan realizar periódicamente revaloración de la situación nutricional de yodo (24).

La ingesta diaria recomendada de yodo en adultos es de 150 mcg pero aumenta a 200-290 mcg durante el embarazo (30). Hasta la fecha existen pocos reportes sobre la situación nutricional de yodo en gestantes (31). Se desconoce el estado funcional y la prevalencia de bocio en la población de mujeres embarazadas en nuestro país, por lo que realizamos un estudio piloto, descriptivo, de corte transversal, para establecer la función tiroidea, la presencia de bocio y el estado nutricional de yodo en un grupo de mujeres embarazadas en la ciudad de Bogotá-Colombia, la cual es considerada una área yodo-suficiente.

## **Materiales y métodos**

### **Diseño del estudio**

Estudio piloto, descriptivo, transversal, en un grupo de mujeres embarazadas en la ciudad de Bogotá, en un área yodo suficiente.

### **Población de Estudio**

Fueron seleccionadas mujeres embarazadas sanas en cualquier trimestre del embarazo, entre los 14 y 45 años, que acudieron a la consulta prenatal en el Hospital de Engativá (Bogotá) y que voluntariamente aceptaron participar en el estudio. El embarazo fue confirmado con  $\beta$ -HCG y/o ecografía. El reclutamiento comenzó en octubre del 2013 y terminó en marzo del 2014. Se recolectaron los datos demográficos y antropométricos de las pacientes (edad, paridad, antecedentes gestaciones, antecedentes médicos personales, peso corporal, talla, índice de masa corporal). Se excluyeron aquellas con antecedente de hipertensión, enfermedad renal, falla cardiaca o cualquier condición médica que requiriera una dieta baja en sodio. También se excluyó a mujeres en tratamiento con suplementos nutricionales o vitaminas, antecedente previo de enfermedad tiroidea o autoinmune o cirugía de cuello. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de Colombia y el Hospital de Engativá (Bogotá).

### **Tamaño de la tiroides y función tiroidea**

La presencia de bocio fue evaluada clínicamente por palpación por alguno de los tres investigadores que reclutaron las pacientes. La clasificación del bocio se realizó de acuerdo al sistema de graduación recomendado por la OMS en 1960 y modificado en 1994 (24).

Una enfermera calificada tomó de muestras de sangre de vena periférica (10 cc por paciente). Cada paciente fue rotulada con un código conocido solo por los investigadores, y las muestras se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$ , respetando la cadena frío para su conservación hasta su análisis. Los códigos asignados eran conocidos únicamente por los investigadores, los profesionales del

laboratorio de bioquímica, encargados del procesamiento de las muestras se mantuvieron ciegos de la historia clínica de las pacientes.

Para el procesamiento de la TSH, T4I y los anti-TPO (IMTEC), se analizó con kits (HUMAN) mediante la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA). La T4I con una sensibilidad analítica de 0,05 ng/dl. Los rangos normales de T4I propuestos por el fabricante (HUMAN) son de 0,8-2 ng/dl (32). Los resultados de anti-TPO menores a 80 UI/ml se consideran negativos y mayores a 150 UI/ml positivos (32). Todas las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Bioquímica de la Universidad Nacional de Colombia.

### **Medición de yodo**

Las muestras de sangre y orina al azar fueron recolectas simultáneamente. La concentración urinaria de yodo fue medida por el método de amonio persulfato descrito por Pino y cols. mediante la reacción de Sandell-Korthoff (33,34). De acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, se calculó la mediana de la yoduria para clasificar la situación nutricional de yodo (con nivel <150 ug/L como insuficiente, 150-249 ug/L como nivel adecuado, 250-499 ug/L posible exceso y >500 ug/L excesivo).

### **Cálculo del tamaño muestral**

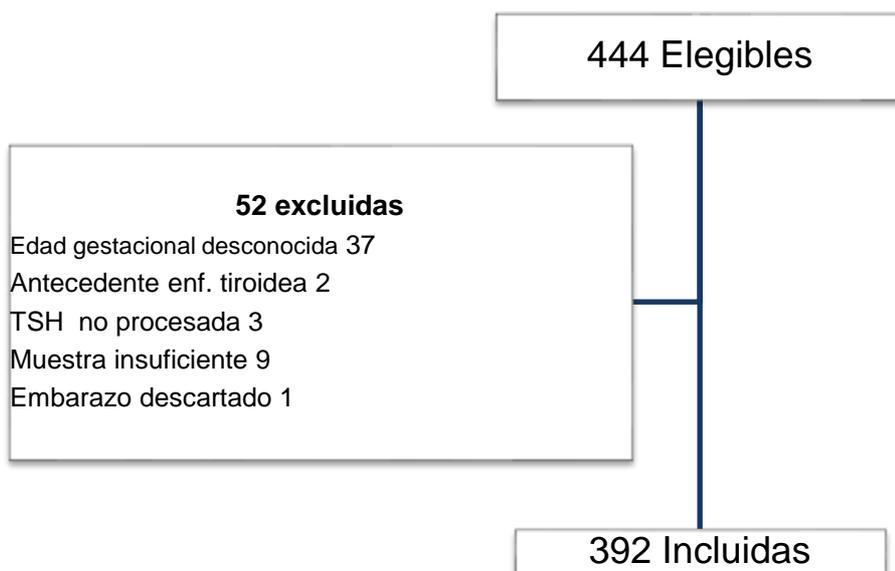
Se calculó una población de 10,000 mujeres embarazadas atendidas en los hospitales, con una frecuencia estimada de 5% y una mínima de 3%, con un poder estadístico del 80% y un intervalo de confianza del 95% para un tamaño poblacional de 436 mujeres embarazadas. La OMS debido a la alta variabilidad intra e interobservador en la medición de yodo urinario recomienda medir al menos 300 sujetos (33).

### **Análisis Estadístico**

Se determinó la distribución de las variables cuantitativas usando medidas de tendencia central y dispersión apropiadas para la distribución de los datos cuantitativos y proporciones para las variables cualitativas. El análisis estadístico fue realizado utilizando el software SPSS (versión 14.5., SPSS, Inc., Cary, NJ, USA)

### **Resultados**

Se identificaron 444 pacientes embarazadas. Se excluyeron cincuenta y dos: 37 por edad gestacional desconocida, 2 por antecedente de enfermedad tiroidea, 3 por no tener reporte de TSH, 9 por muestra insuficiente para el procesamiento de las muestras y 1 dado que tenía amenorrea pero la  $\beta$ hCG fue negativa (ver Figura 1).



**Figura 1. Diagrama de selección de pacientes**

La edad promedio fue de 23.3 años y teniendo el 75% de ellas edades menores a 27, con un mínimo de edad de 14 años y el máximo de 42.

En cuanto a la edad gestacional, la tendencia era estar en segundo o tercer trimestre, con un promedio de 24.55 semanas, donde el 11.6% se encontraban cursando el primer trimestre del embarazo, el 45.2% el segundo y el 44.1% el tercero.

El 51% de las madres ha tenido solo una gestación y tan solo el 8.8% ha tenido cuatro o más gestaciones. En cuanto a los abortos hay un 14% de ellas que ha tenido al menos uno, con un máximo de 3 abortos.

El peso promedio de las gestantes es de 61.8 kilos con una talla promedio de 157.7 cm y un índice de masa corporal (IMC) promedio de 24.8, muy cerca del límite superior de un peso normal. (ver Tabla 1). De acuerdo a Restrepo-Mesa y cols. teniendo en cuenta la edad gestacional, el índice de masa corporal (IMC) clasificó las pacientes como bajo peso (25.9%), normal (52.1%), sobrepeso (18.3%) y obesidad (3.5%)(35).

**Tabla 1. Datos antropométricos: peso, talla e IMC**

	Peso	Talla	IMC	
Media	61.8	157.7	24.8	
Desviación estándar	10.3	6.1	3.7	
Mínimo	42.0	140.0	17.5	
Máximo	105.0	173.0	42.6	
Percentiles	25	54.5	153.0	22.2
	50	60.0	158.0	24.3
	75	67.0	162.0	26.8

Fuente de la tabla: elaboración propia

Con respecto al tamaño tiroideo el 74.3% no tenía bocio, el 21.9% grado Ia, y el 3.6% grado Ib (14 de 392). Ninguna paciente tenía tiroides grado II ó III (ver Tabla 2). De estas, solo una paciente con TSH mayor a 10 mUI/L tenía bocio.

**Tabla 2. Distribución de frecuencias de los niveles de TSH y diagnóstico de bocio.**

		Tiroides		
		0	Ia	Ib
Categorías TSH (mUI/L)	Menor a 0.35	3 (1.0%)		
	Entre 0.36 y 4.1	247 (84.9%)	69 (82.1%)	13 (92.9%)
	Entre 4.2 y 9.9	40 (13.7%)	14 (16.7%)	1 (7.1%)
	Mayor a 10	4 (1.4%)	1 (1.2%)	

Fuente de la tabla: elaboración propia

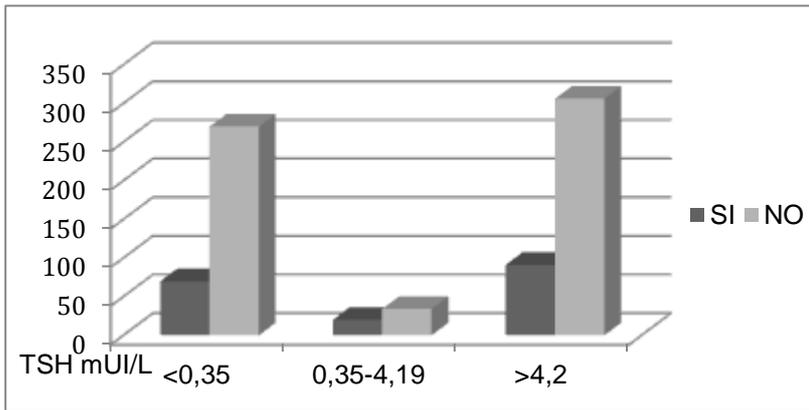
Hay cuarenta y dos gestantes con niveles de TSH mayores de 2.5 mUI/L que representan el 43% de las embarazadas en primer trimestre. El 34% de las mujeres embarazadas en segundo y tercer trimestre del embarazo (n=171) tienen niveles de TSH mayores o iguales a 3 mUI/L.

Por otro lado, usando los puntos de corte de T4I según el trimestre, los niveles de T4I de todas las gestantes de primer trimestre se encuentran entre 0.26 y 1.92 ng/dl (36). En segundo trimestre se encuentran todas entre 0.59 y 1.56 ng/dl. En contraste las gestantes en tercer trimestre el 2% se encuentran con niveles de T4I menores a 0.65 ng/dl, el 86% lo tienen entre 0.651 y 1.56 ng/dl y el restante 13% los tienen más alto de 1.56 ng/dl.

El 98.2% de las pacientes tiene anti-TPO negativos, el 1% se encontraba en zona gris (80-150 UI/ml) y el 0.76% (3/392) tiene anticuerpos positivos (>150 UI/ml)

Todas las pacientes manifestaron tomar agua proveniente del acueducto, y el 99.5% consume sal yodada. El 99.5% manifestó no tener restricción en el consumo de sal.

En el análisis de subgrupos por valor de TSH y antecedente de aborto previo, el 17,6% de las pacientes con TSH < 0.35mUI/L tiene antecedente de aborto, el 5% de las eutiroides y el 22.9% de las pacientes con TSH elevada (ver Gráfica 1). El resultado muestra que no existen correlaciones significativas en el sentido estadístico, es decir, el antecedente de abortos no se relaciona con los niveles de TSH, T4I ni anti-TPO (ver tabla 3).



**Gráfica 1. Valor de la TSH y antecedente de abortos**  
(Fuente de la gráfica: elaboración propia)

**Tabla 3. Correlación (coeficiente de Spearman) entre el antecedente de abortos y las pruebas de función tiroidea**

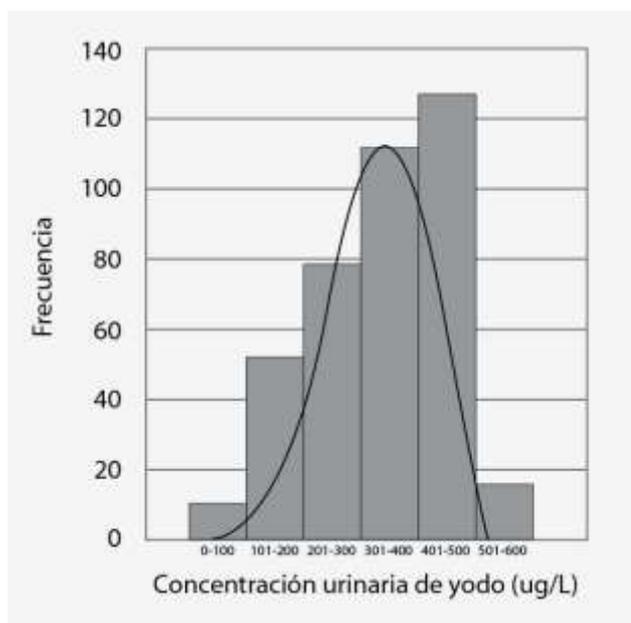
	Abortos	TSH	T4I	AntiTPO
Abortos	1.000	0.095	0.018	0.068
TSH	0.095	1.000	0.092	0.012
T4I	0.018	0.092	1.000	-0.066
AntiTPO	0.068	0.012	-0.066	1.000

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Fuente de la tabla: elaboración propia

En cuanto a los niveles de yoduria, no presentaron una distribución normal. (ver figura 3). La mediana fue de 354 ug/L, que está por encima de lo requerido para las mujeres embarazadas según la OMS. También se encontró un mínimo de 59 ug/L el cual se clasifica como un nivel insuficiente y un máximo de 520 ug/L, el cual se clasifica como excesivo, por tanto es evidente que estos niveles de yoduria son bastante variables para este grupo de gestantes (ver tabla 4). Al evaluar las yodurias por edad gestacional se encontró que en los diferentes trimestres la mediana era muy similar, siendo un poco mas alto los valores en segundo trimestre (ver tabla 5).



**Figura 3. Distribución de la concentración urinaria de yodo (n=392)**  
(Fuente de la figura: elaboración propia)

**Tabla 4. Niveles de yoduria**

Yoduria (ug/L)		
Mediana		354.0
Mínimo		59.0
Máximo		520.0
Percentiles	25	256.0
	50	354.0
	75	435.8

Fuente de la tabla: elaboración propia

**Tabla 5. Mediana de la concentración urinaria de yodo por trimestres**

	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre
Yoduria (ug/L)	350.5	362	347.5

Fuente de la tabla: elaboración propia

## Discusión

La disfunción tiroidea materna se asocia a desenlaces adversos tanto para la madre como para el feto. Los valores de TSH tienen una relación directa con desenlaces obstétricos adversos (37). Valores de TSH mayores de 2.5 mUI/L en el primer trimestre y mayores a 3 mUI/L en el segundo y tercer trimestre son clínicamente significativos (11,14). No existe consenso en el punto de corte

para establecer diagnóstico de hipotiroidismo en embarazo, y si bien al disminuirlo se lograría diagnosticar más pacientes con hipotiroidismo también se sobre diagnosticaría esta patología. Los puntos de corte utilizados por estudios de prevalencia varían. En nuestro estudio, utilizando un punto de corte de TSH de 4.2 mUI/L como límite superior normal y de 10 mUI/L para diagnóstico de hipotiroidismo franco hemos encontrado una prevalencia mayor de hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico del 14% (55 de 392) y 1.27% (5 de 392) respectivamente vs. 3% y 0,3- 0,5% reportados en la literatura (38). En contraste con los hallazgos encontrados por nosotros, un estudio en población china reportaron una situación de suficiencia de yodo en mujeres embarazadas con una prevalencia de hipotiroidismo subclínico del 3.99% (39).

El incremento de la prevalencia de hipotiroidismo modificando los puntos de corte de TSH por trimestre (2.5 mUI/L para primer trimestre, y 3 mUI/L para segundo y tercer trimestre) apoyaría la tamización universal en nuestra población gestante (11,14). Se requiere realizar la evaluación de los desenlaces materno-fetales para apoyar esta afirmación.

Dada la variación fisiológica de la T4I durante el embarazo, la recomendación de la asociación americana de endocrinólogos clínicos, es obtener rangos de referencia normales para cada trimestre, por cada laboratorio (14). En nuestro estudio el 41,8% de las pacientes tenían T4I baja según el valor tomado como referencia del laboratorio (0,8-2 ng/dl), sin embargo al usar los rangos propuestos por otros investigadores la mayoría de las pacientes tenían niveles normales (36).

Con respecto a la prevalencia de anticuerpos anti-TPO positivos, es llamativo que en nuestra población encontramos una prevalencia muy baja del 0.76%. Comparado con la literatura, la prevalencia de anti-TPO tanto para población general como para mujeres embarazadas es del 5-15% (38,40). No encontramos correlación entre la presencia de anti-TPO y el antecedente de aborto.

En relación al bocio, solo el 3,6% de nuestras pacientes tiene un tiroides grado lb . La prevalencia de bocio se ha utilizado como marcador de suficiencia de yodo (41,42). Esta baja prevalencia encontrada en nuestro estudio está en relación con los niveles suficientes de yodo encontrados.

Los niveles urinarios de yodo se encuentran en valores considerados mas de lo requeridos, que concuerda con los reportes de la OMS que cataloga a Colombia desde el 2004 con posible exceso. La alta variabilidad observada concuerda con lo descrito en la literatura (43). Sin embargo, no encontramos asociación entre los niveles urinarios de yodo y las pruebas de función tiroidea. Esta situación de posible exceso de yodo puede ser por el alto consumo de sal de nuestra población. Otra probabilidad es que no se está monitorizando adecuadamente el proceso de yodación de la sal. Esto requiere de trabajo conjunto por parte del sector público como el privado para asegurar que los procesos y controles se estén realizando debidamente.

Entre las limitaciones del estudio están que en la actualidad no existen valores de referencia para las pruebas de laboratorio de la función tiroidea, diferentes estudios han tratado de fijar un rango, que cambia según el momento del

embarazo, la población estudiada, el laboratorio y el método usado. En el estudio solo se midió T4 libre y no T4 total. Tampoco se midió tiroglobulina que es uno de los indicadores mas sensibles del estado de yodo-suficiencia a largo plazo (24). La presencia de bocio se realizó mediante palpación, lo cual es operador dependiente y no es una técnica tan precisa como el uso de la ecografía. Además en países con el programa de yodación de la sal, pierde sensibilidad (24). Los hallazgos encontrados en nuestra investigación se limitan a la población estudiada y no podría extrapolarse los resultados a otras poblaciones.

## **Conclusiones**

La prevalencia de hipotirodismo clínico en la población del estudio de acuerdo a los rangos de referencia del laboratorio fue de 1.27% y subclínico del 14%. Utilizando valores de referencia para TSH por trimestre la prevalencia de hipotirodismo subclínico aumentó considerablemente a pesar de los niveles suficientes de yodo y de posible exceso, estos hallazgos justificarían el cribado universal en nuestra población gestante. Niveles extremos de TSH si se relacionaron mas con antecedente de abortos, sin encontrar correlación estadísticamente significativa. No se valoraron otros desenlaces materno-fetales que sería importante analizar para poder reforzar esta recomendación.

La política de yodación de la sal ha sido eficaz para prevenir los trastornos de deficiencia de yodo en Colombia. Sin embargo los niveles de yoduria se encuentran en rango de posible exceso, lo que confirma lo expuesto por la OMS desde el 2004 y por ende se deben evaluar las posibles causas para su posterior corrección.

**Conflictos de interés** Los autores declaran no tener conflicto de interés

**Reconocimiento** Manifestamos nuestro agradecimiento al personal de laboratorio y del departamento de promoción y prevención del Hospital de Engativá por el apoyo en el reclutamiento de las pacientes y toma de muestras. También al grupo del laboratorio de Bioquímica de la Universidad Nacional de Colombia por el procesamiento de las muestras.

## Bibliografía

1. Tsatsoulis A, Johnson EO, Andricula M, Kalogera C, Svanrna E, Spyroy P et al. Thyroid autoimmunity is associated with higher urinary iodine concentrations in an iodine-deficient area of northwestern Greece. *Thyroid*, 1999; 9: 279-283.
2. Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency. Geneva World Health Organization; 2004. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241592001.pdf>, accessed 20 August 2013).
3. Hadow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N England J Med*. 1999; 341:549–55.
4. Pharoah PO, Buttfeld IH, Hetzel BS. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet*, 1971; 13;1(7694):308-10.
5. Choufoer JC, Vanrhijn M, Querido A. Endemic Goiter in Western New Guinea. II. Clinical Picture, Incidence and Pathogenesis of Endemic Cretinism. *J Clin Endocrinol Metab* 1965 Mar;25:385-402.
6. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12): 6054–6060.
7. Gaitan E, Cooksey RC, Meydrech EF, Legan J, Gaitan GS, Astudillo J, rosario Guzman R, Guzman N, Medina P. Thyroid Function in Neonates from Goitrous and Nongoitrous Iodine-Sufficient Areas. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69(2): 359-363.
8. Ares S et al. Iodine Balance, Iatrogenic Excess, and Thyroid Dysfunction in Premature Newborns. *Semin Perinatol* 2008; 32:407-412.
9. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004; 14: 1077-1083.
10. Kara J, Connelly, Bruce A. Boston, Elizabeth N. Pearce et al. Congenital Hypothyroidism Caused by Excess Prenatal Maternal Iodine. *Ingestion J Pediatr*; 2012; 161:760-762.
11. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ, Mestman J, Rovet J, Sullivan S. Management of Thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2012; 97: 2543-2565.
12. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z and S. Laughon K. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98: 2725–2733.
  13. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, Mc Intire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcome. *Obst Gynecol*. 2005; 105:239–245.
  14. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management. Management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21:1081–1125.
  15. Galofre JC, Davies T. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54: 535–546.
  16. Spremovic-Radjenovic S, Gudovic A, Lazovic G, Marinkovic J, Radunovic N, Ljubic A. Fetal free thyroxine concentrations in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97: 4014-4021.
  17. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 1699-1707.
  18. Zou S, Wu F, Guo C, Song J, Huang C, Zhu Z, Yu H, Guo Y, Lu X, Ruan Y. Iodine nutrition and the prevalence of thyroid disease after salt iodization: cross-sectional survey in Shanghai, a coastal area in China. *PLoS One*, 2012; 7.
  19. Gaitan E. Endemic goiter in western Colombia. *Ecol Dis*. 1983; 4:295-308.
  20. Pretell EA M-NGI. The past, present and future status of iodine nutrition in Latin America. *HOT THYROIDOLOGY* ([www.hotthyroidology.com](http://www.hotthyroidology.com)) September 2007; 2.
  21. Kochupillai N, Pandav CS. Neonatal chemical hypothyroidism in iodine deficient environments. In: Hetzel BS, Dunn JT, Stanbury JB, eds. *The prevention and control of iodine deficiency disorders*. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier; 1987;85-93.
  22. Thilly CH, Delange F, Lagasse R, et al. Fetal hypothyroidism and maternal thyroid status in severe endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;47:354-60.
  23. Thilly CH, Bourdoux PP, Vanderpas JB, et al. Neonatal and juvenile

- hypothyroidism in Central Africa. In: Medeiros-Neto G, Maciel RMB, Halpern A, eds. Iodine deficiency disorders and congenital hypothyroidism. Sao Paulo: ACHE; 1986;26-33.
24. Organization WH, editor. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers. – 3rd ed.2007.
  25. Skeaff SA et al, Assessing iodine intakes in pregnancy and strategies for improvement *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2012; 26: 141–144.
  26. Wong EM, Sullivan KM, Perrine CG, Rogers LM, Pena-Rosas JP. Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women. *Food Nutr Bull*, 2011; 32: 206-212.
  27. Sultanalieva RB, Mamutova S, Van der Haar F. The current salt iodization strategy in Kyrgystan ensures sufficient iodine nutrition among school-age children but not pregnant women. *Public Health Nutr*, 2010; 13: 623-630.
  28. Glinoeer D, Nayer P de, Bourdoux P et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *Journal Clinical Endocrinol Metab*, 1990, 71( 2): 276–287.
  29. Salvatore D, Terry F. Davies, Martin-Jean Schlumberg et al. Thyrid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011: chap 11.
  30. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*, 1994;4(1):107-28.
  31. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008; 372(9645): 1251–1262.
  32. Demers LM et al. *Laboratory Medicine Practice Guidelines Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease*, 2002; 13: 33.
  33. ICCIDD, UNICEF, WHO. Dunn JT et al. *Methods for measuring iodine in urine*. The Netherlands, ICCIDD, 1993.
  34. Danijela Ristic-Medic Am et al. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review. *J Clin Nutr* 2009;89 (suppl):2052S–69S.
  35. Restrepo-Mesa SL, Matínez-Soto M. Instructivo para la graficación y el análisis del indicador de índice de masa corporal en mujeres gestantes. U de Antioquia Escuela de Nutrición y Dietética. [http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/632/tema\\_2/lectur](http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/file.php/632/tema_2/lectur)

36. Soldin OP. Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals. *Ther Drug Monit.* 2006 Feb;28(1):8–11. (62).
37. Abalovich M, Gutierrez S, Alcharaz G, Maccallini G, Garela A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 2002; 12: 63-68.
38. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA & Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002;87: 489–499.
39. Meng F, Zhao R, Liu P, Liu L, Liu S. Assessment of Iodine Status in Children, Adults, Pregnant Women and Lactating Women in Iodine-Replete Areas of China. *PLoS One*, 2013; 8(11): e81294.
40. Stagnaro-Green A, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18: 167–181
41. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Carlé A, Pedersen I, et al. Thyroglobulin as a marker of iodine nutrition status in the general population. *Eur J Endocrinol* 2009;161: 475–481.
42. Smyth PP, Hetherington AM, Smith DF, et al. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(9): 2840–2843.
43. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr.* 1999; 53: 401-7.