



Universidad Miguel Hernández  
Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología

**Influencia del estatus de yodo y la función  
tiroidea maternos durante la gestación,  
en el crecimiento fetal y  
el riesgo de prematuridad**

**Estudio multicéntrico de cohortes**

**(Red INMA - INfancia y MedioAmbiente)**

Tesis Doctoral

**Gemma León Bello**

Directores:

Marisa Rebagliato

Jesús Vioque









Dr. Ildfonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

### **CERTIFICA**

Que **Gemma León Bello** ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada **“Influencia del estatus de yodo y la función tiroidea maternos durante la gestación en el crecimiento fetal y el riesgo de prematuridad”**, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en San Juan de Alicante, a        de        del dos mil quince

Ildfonso Hernández Aguado  
Director del Departamento



**Marisa Rebagliato Ruso**, Profesora Titular de la Universidad Jaume I

**Jesús Vioque López**, Catedrático de la Universidad Miguel Hernández

### **CERTIFICAN**

Que D<sup>ña</sup>. **Gemma León Bello**, Licenciada en Farmacia por la Universidad de Valencia, ha realizado los trabajos que componen su tesis doctoral bajo nuestra dirección con el título de **“Influencia del estatus de yodo y la función tiroidea maternos durante la gestación en el crecimiento fetal y el riesgo de prematuridad”**.

Una vez revisado, el presente trabajo reúne las condiciones para ser presentado y defendido como TESIS DOCTORAL.

Y para que conste a los efectos oportunos firmamos el presente certificado en Alicante, a        de        de 2015.

Marisa Rebagliato Ruso

Jesús Vioque López









## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mostrar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Marisa Rebagliato, profesora de Salud Pública en la Universidad Jaume I, y Jesús Vioque, catedrático de Salud Pública de la Universidad Miguel Hernández. A Marisa especialmente, por confiar en mí y abrirme las puertas del Proyecto INMA, por el tiempo invertido en mi tesis, y por sus indicaciones para llevar a cabo esta investigación. A Jesús, por sus rápidas contestaciones a mis correos.

Quisiera agradecer también a todos los investigadores del Proyecto INMA, por el esfuerzo realizado directa o indirectamente para que este trabajo saliera adelante. Gracias a Mario, por todos esos análisis y *reanálisis* que nos han permitido ver los resultados de esta tesis.

Gracias a mis tres compañeras de batalla, Amparo, Helen y Sandrita, con las que formé un gran equipo durante los cuatro años que fui becaria en el Proyecto INMA, y con las que me une y me unirá una gran amistad.

Por supuesto, tengo que dar las gracias a todas y a cada una de las participantes del proyecto, esas “mamás INMA” que decidieron colaborar con nosotros de forma desinteresada y sin las que no hubiera sido posible ninguno de los estudios que se han realizado. Ellas y sus hijos/as son los verdaderos protagonistas de este trabajo.

Y no puedo olvidarme de Alfredo Marco, quien me dedicó unos minutos aquel día que se me acababa la beca de Conselleria en el Servicio de Farmacia del Hospital La Fe. Él me dirigió a la planta 11ª, donde estaba el Proyecto INMA, y en ese momento comencé el camino que me ha llevado hasta ésta tesis.

A mis amigas y amigos de mi etapa en la Dirección General de Salud Pública (Letti, Inés, Pilar, Carmen, Silvia, Jose y Paco), con los que formé un equipo de verdad, con los que he compartido muy buenos ratos y con los que siempre podré contar. Espero teneros siempre cerca.

A Jose Vicente Martí Boscà, por confiar en mí sin conocerme de nada y por animarme a acabar la tesis.

Gracias a mi amiga Amparo, por ayudarme a hacer fácil lo difícil, y por animarme cuando me fallaban las fuerzas.

A mis amigas del *cole*, por estar siempre y por confiar en que lograría mis metas.

A mis amigas de Cullera, por valorar y aplaudir mis méritos, y por animarme a seguir luchando por lo que quiero. Especialmente a Laura tengo que agradecerle el tiempo dedicado a diseñar la portada de esta tesis.

A Willow, por ayudarme con los problemillas informáticos para los que siempre encuentra solución.

Gracias a Lucre, M<sup>a</sup> Amparo, y Vicky, por pensar en mí y confiar en mi buena labor. También gracias al resto de compañeras/os de *Farma* de mi madre, por interesarse por mí y tener siempre una palabra de ánimo.

A mis hermanos, mi familia y amigos, por su interés, apoyo, y comprensión. Por compartir mi alegría y valorar mis logros. Especialmente tengo que agradecer a M<sup>a</sup> Jesús su afecto y su disposición.

A mi segunda familia, la de mi marido, por valorar mi trabajo y esfuerzo.

A los que ya no están, porque no pueden vivir este momento conmigo, pero sé que estarían muy orgullosos de mí.

A Sisco, mi amor, por no dejarme caer en los malos momentos, por estar a mi lado en todo este largo camino, y por ayudarme a encontrar tiempo para sacar este trabajo adelante.

A Aitana, mi princesa, la personita que da sentido a mi vida.

Finalmente, doy las gracias a mi padre por inculcarme el espíritu de sacrificio, por confiar en mí, por animarme a seguir esforzándome, y por hacerme ver el camino. Estoy feliz de poder darle esta gran alegría.

Quiero hacer una mención especial a mi madre, que desde ahí arriba me sirve de ejemplo de superación día tras día. Este es otro de los muchos momentos que me hubiera gustado compartir con ella. Mamá, siempre conmigo.

Muchas gracias a todos, de corazón.



*A mis padres.*



El tema de esta tesis doctoral nace durante mi etapa (2004-2007) como becaria de investigación en el Proyecto INMA. La sociedad científica discutía sobre la necesidad de yodo en las mujeres embarazadas y nosotros teníamos la oportunidad de valorar si esa necesidad era real. Marisa apostó por una línea de investigación, dentro del proyecto, dedicada a evaluar la ingesta de yodo de nuestras gestantes y posibles resultados reproductivos adversos. A partir de ese momento, y continuando con el trabajo de campo que realizaba, fue la línea de trabajo a la que me dediqué, empezando por presentar una comunicación oral en el 48º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición titulada “Ingesta de yodo (dieta y suplementación) durante el primer trimestre en embarazadas de la cohorte INMA-Valencia”. Continuando en esta línea realicé mi trabajo para el Diploma de Estudios Avanzados (DEA) en el que, además, se mostraban los resultados de las yodurias como biomarcador de la ingesta de yodo reciente. Posteriormente trabajé como coautora en el primer artículo que conforma esta tesis, dedicado al análisis descriptivo de esos mismos datos en tres de las cohortes INMA (Gipuzkoa, Sabadell y Valencia).

El yodo es un elemento indispensable durante la gestación, y tanto su déficit como su exceso pueden conllevar ciertas alteraciones tiroideas en la madre, incluso de tipo subclínico, es decir, sin sintomatología. Estas disfunciones tiroideas maternas pueden tener consecuencias sobre el feto. Por ello, nos planteamos trabajar este tema con las cuatro cohortes *de novo* del Proyecto INMA (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia). Este trabajo queda recogido en la segunda publicación de esta tesis, que se centra en evaluar la asociación entre alteraciones tiroideas maternas durante el primer trimestre de gestación, con el peso al nacer y el riesgo de prematuridad.

Además de los hallazgos reflejados en estas dos publicaciones, el presente trabajo describe la justificación de los temas, los antecedentes, la hipótesis y los objetivos. Así mismo, se resume la metodología general utilizada. También se discuten los resultados con los encontrados en otros estudios similares, que se resumen en una

tabla. Finalmente, además de establecerse una serie de conclusiones principales, se incluyen las implicaciones que este trabajo puede tener para la Salud Pública.





## Publicaciones que conforman la tesis

Murcia M, Rebagliato M, Espada, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedrerol M, López-Espinosa MJ, León G, Iñiguez C, Basterrechea M, Guxens M, Lertxundi A, Perales A, Ballester F, Sunyer J. *Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain*. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2010; 64: 1094-1099.

León G, Murcia M, Rebagliato M, Alvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, Iñiguez C, Fernández Somoano A, Blarduni E, Foradada CM, Tardón A, Vioque J. *Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2015; 29(2): 113-122.



## INDICE

Agradecimientos .....	xi
Presentación .....	xv
Publicaciones que conforman la tesis .....	xvii
Índice .....	xix
Abreviaturas y acrónimos .....	xxi
Resumen .....	xxiii
<b>1. Justificación .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción .....</b>	<b>3</b>
2.1. Importancia del yodo durante la gestación .....	3
2.2. Fuentes de yodo .....	5
2.3. Cantidades de yodo recomendadas.....	8
2.4. Trastornos por déficit de yodo .....	10
2.5. Trastornos por exceso de yodo .....	11
2.6. Niveles de yodo en España .....	13
2.7. Papel del yodo en la función tiroidea .....	18
2.8. Hormonas tiroideas durante la gestación .....	20
2.9. Alteraciones tiroideas maternas durante la gestación <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	4
2.10. Relación del estatus nutricional de yodo y disfunciones tiroideas maternas, con el peso al nacer y riesgo de prematuridad .....	30
2.11. El proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA) .....	32
<b>3. Hipótesis .....</b>	<b>33</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>33</b>
<b>5. Metodología general .....</b>	<b>35</b>
5.1. Diseño de estudio y población .....	35
5.2. Variables de estudio .....	39
5.3. Análisis estadístico .....	40
<b>6. Resultados.....</b>	<b>42</b>
<i>ARTÍCULO 1: Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain.</i>	

ARTÍCULO 2: *Maternal thyroid dysfunction during gestation, prematurity and birthweight INMA cohort study (Spain).*

<b>7. Discusión</b> .....	<b>61</b>
7.1. Discusión de los principales resultados.....	61
7.2. Fortalezas y limitaciones del estudio .....	69
7.3. Implicaciones para la Salud Pública .....	71
<b>8. Conclusiones y recomendaciones</b> .....	<b>73</b>
<b>9. Bibliografía</b> .....	<b>77</b>
<b>10. Anexos</b> .....	<b>89</b>



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**ATA:** American Thyroid Association

**CFA:** cuestionario de frecuencia alimentaria

**CDR:** cantidad diaria de yodo recomendada

**CIU:** concentración de yodo urinario

**EAR:** Estimated Average Requirement

**GEG:** grande para la edad gestacional

**hCG:** gonadotropina coriónica humana

**I:** yodo

**IC:** Intervalo de confianza

**ICCIDD:** Consejo Internacional para el Control de Desórdenes por Deficiencia de Yodo

**INMA:** Infancia y Medioambiente

**IOM:** Institute of Medicine

**KIO<sub>3</sub>:** yodato potásico

**KI:** yoduro potásico

**mg/Kg:** miligramos/Kilo

**OECD:** Organisation for Economic Co-operation and Development

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OR:** Odds Ratio

**PEG:** pequeño para la edad gestacional

**RD:** Real Decreto

**SEGO:** Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

**SEMFYC:** Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

**SG:** semanas de gestación

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**TDY:** Trastornos por Déficit de Yodo

**TPO:** factor tiroperoxidasa

**TSH:** hormona estimulante del tiroides u hormona tirótrona

**T1:** moniodotirosina

**T2:** diiodotirosina

**T3:** 3,5,3'-triyodotironina

**T3L:** 3,5,3'-triyodotironina libre

**T4:** tetrayodotironina o tiroxina

**T4L:** tetrayodotironina o tiroxina libre

**TBG:** globulina transportadora de hormonas tiroideas

**UNICEF:** Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

**µg:** microgramos



## ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

La asociación entre un déficit severo de yodo materno durante la gestación, alteraciones tiroideas maternas durante el embarazo, y trastornos reproductivos y del neurodesarrollo fetal, es un tema ampliamente estudiado. En cambio, existe controversia respecto a los efectos reproductivos adversos de las disfunciones tiroideas subclínicas durante el embarazo, en poblaciones consideradas yodosuficientes.

La hipótesis principal de esta tesis es verificar si disfunciones tiroideas maternas de la primera mitad del embarazo, en poblaciones yodosuficientes o con un leve déficit de yodo, influyen en el crecimiento fetal y en el riesgo de prematuridad.

Para ello se describen los niveles de yodo adquiridos a través de la alimentación, del consumo de sal yodada y de la toma de suplementos farmacológicos con yodo, en una muestra de embarazadas estudiada durante la primera mitad del embarazo, con el objetivo de evaluar su efecto sobre el crecimiento fetal y el riesgo de prematuridad.

## MÉTODOS

Estudio de cohortes prospectivo, que incluye 2170 embarazadas y sus descendientes. Las cuales fueron reclutadas entre febrero de 2004 y enero de 2008, en las cuatro áreas del Proyecto INMA (Infancia y MedioAmbiente): Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.

Las variables sociodemográficas, antropométricas, estilos de vida y antecedentes obstétricos y clínicos, así como las variables nutricionales, fueron recogidas mediante cuestionarios realizados en entrevista personalizada. (Anexos 1 y 2)

Para la determinación de los niveles de TSH (hormona estimulante del tiroides) y T4L (tiroxina libre) maternos, se tomaron muestras de sangre coincidiendo con el análisis que se realiza en el primer trimestre a todas las embarazadas. Se analizaron 2170 muestras de suero recogido antes de la semana 24 de gestación. La clasificación

de estos resultados se realizó según los percentiles de distribución 5 (p5) y 95 (p95). Así pues, se consideraron los siguientes estatus tiroideos: hipotiroidismo (TSH>p95; T4L normal o <p5), hipotiroxinemia (TSH normal; T4L<p5), hipertiroidismo (TSH<p5; T4L normal o >p95), e hipertiroxinemia (TSH normal; T4L>p95), siendo eutiroideas aquellas mujeres con niveles de hormonas tiroideas dentro del rango normal (p5-p95).

Para conocer la yoduria, se tomaron muestras de orina durante la primera mitad del embarazo. Los efectos reproductivos adversos que se valoran son el peso al nacer y el riesgo de prematuridad. El peso al nacimiento, ajustado por la edad gestacional, va a permitir valorar el crecimiento fetal. Serán clasificados como PEG (pequeño para la edad gestacional), cuando el peso es inferior al percentil 10, y como GEG (grande para la edad gestacional), en caso de que el peso al nacimiento sea superior al percentil 90, según la distribución de la población de referencia. El riesgo de prematuridad se define como aquel nacimiento que tiene lugar antes de las 37 semanas de gestación.

Las variables de estudio de las distintas cohortes se analizaron mediante  $\chi^2$ , ANOVA y Kruskal Wallis. La media del peso al nacer y el riesgo de PEG, GEG y prematuridad se compararon entre los grupos utilizando  $\chi^2$  y ANOVA. El test de Tukey se empleó para estudiar las diferencias entre cohortes. Se establecieron modelos de regresión lineal, logística binomial y multinomial, ajustados por factores de confusión, para valorar la asociación entre las variables explicativas y las variables resultado.

## RESULTADOS

Con respecto a la ingesta de yodo en la dieta, excluyendo la sal yodada, la cohorte de Asturias presentó una ingesta muy superior al resto de cohortes. La prevalencia de uso de sal yodada mostró una amplia variabilidad, desde 18,9% en Sabadell hasta 63,2% en Valencia. La ingesta de yodo a través de suplementos fue también muy diversa, ya que en Gipuzkoa la mayoría de mujeres tomaban dosis  $\geq 150$  mg/día durante el embarazo, mientras que este consumo fue menor del 10% en Asturias y Sabadell. La mediana de yoduria más alta apareció en Gipuzkoa (167  $\mu\text{g/L}$ ) y la menor en Saba-



dell (93 µg/L). Ni la ingesta de yodo materna ni la excreción de yodo se relacionaron significativamente con los efectos adversos del embarazo.

El 17,4% de la población estudiada mostró algún tipo de disfunción tiroidea. La prevalencia de hipotiroxinemia fue 4,3%, mientras que la hipertiroxinemia se mostró en un 3,5% de la población estudiada. En cuanto al hipertiroidismo e hipotiroidismo, las prevalencias fueron de 4,8% en ambos casos.

Tanto los niveles de TSH como los de T4L mostraron estar inversamente relacionados con el peso al nacer, aunque la TSH pierde su significación cuando nos restringimos al rango normal. Los recién nacidos de madres con hipotiroxinemia fueron los que presentaron mayor peso (media: 3476 g). Esto concuerda con el mayor riesgo de PEG presentado con altos niveles de T4L. El estatus tiroideo no mostró asociación alguna con el riesgo de prematuridad.

## CONCLUSIONES

Se ha observado una clara correlación entre la ingesta de yodo, a través de alimentos, sal yodada y suplementación farmacológica, y el nivel de yodo en orina. Sin embargo, ni la ingesta de yodo ni la yoduria de las gestantes, medidas durante la primera mitad de embarazo, presentaron asociación con el peso al nacimiento y la prematuridad.

Los niveles T4L analizados en el primer trimestre de embarazo han mostrado estar inversamente relacionados con el peso al nacer, aunque no con el riesgo de prematuridad. La media del peso al nacer en las madres hipotiroxinémicas fue significativamente más alta que en el grupo de eutiroides. Esto se correlaciona con el resultado de que aquellas gestantes que presentaron mayores niveles de T4L tenían un mayor riesgo de tener niños PEG. El grupo de mujeres con hipertiroidismo presentaron mayor riesgo de tener hijos GEG, aunque esta relación se perdía con los datos ajustados. La variable prematuridad no se asoció con ninguno de los estatus tiroideos contemplados en el estudio.



## 1. JUSTIFICACIÓN

Existe suficiente evidencia científica en cuanto a la asociación entre un déficit severo de yodo materno durante la gestación, alteraciones tiroideas maternas durante el embarazo, y trastornos reproductivos y del neurodesarrollo fetal<sup>1-5</sup>. Pero no son tan evidentes los efectos de las alteraciones tiroideas subclínicas, es decir, sin sintomatología, ocurridas durante la gestación, causadas bien por una deficiencia materna de yodo leve o moderada, trastornos autoinmunes, o incluso exceso de yodo, y los efectos reproductivos adversos que pueden conllevar.

Durante el embarazo los niveles de hormonas tiroideas varían según el trimestre de gestación, sobre todo en el primer y segundo trimestre, debido a cambios metabólicos y necesidades fetales. Estos cambios fisiológicos serán soportados sin problema por el organismo de la gestante cuando su estatus nutricional de yodo sea el adecuado. Pero ante un déficit de yodo gestacional, aunque sea leve o moderado, la glándula tiroides de la embarazada se verá forzada por el aumento de las necesidades tiroideas que conlleva su estado, pudiendo generarle, además de trastornos tiroideos, otras complicaciones a nivel reproductivo u obstétrico. En poblaciones yodosuficientes, los trastornos tiroideos subclínicos están infraestimados debido a que no se realizan sistemáticamente análisis de las hormonas tiroideas durante la gestación. Los trastornos autoinmunes se consideran la causa más frecuentes de disfunción tiroidea durante el embarazo<sup>1,6</sup>, aunque estudios recientes apuntan también a una ingesta excesiva de yodo como posible causa de disfunción tiroidea<sup>7,8</sup>.

Por todo ello, esta tesis plantea la valoración del estatus nutricional de yodo de la embarazada mediante la estimación, por un lado, del nivel de yodo obtenido a través de cuestionarios de frecuencia alimentaria validados realizados al final del primer trimestre de gestación, y por otro, del nivel de yodo en orina (yoduria) medido en muestras obtenidas en el primer trimestre. También se determinaron los niveles séricos maternos de TSH y T4 libre antes de la semana 24 de gestación. Y como efectos reproductivos adversos se estimaron el riesgo de prematuridad, considerando así aquellos nacimientos producidos antes de las 37 semanas de gestación, y el

crecimiento fetal, cuya clasificación en PEG y GEG se realizó a partir de medidas antropométricas neonatales, según la distribución de la propia población de estudio.

Por ello creemos plenamente justificado el objetivo principal de determinar si disfunciones tiroideas maternas, surgidas en la primera mitad del embarazo (hipotiroidismo, hipotiroxinemia, hipertiroidismo, hipertiroxinemia), en poblaciones teóricamente yodosuficientes o con yododeficiencia leve, afectan negativamente al crecimiento fetal y predisponen a un mayor riesgo de prematuridad. Los resultados del estudio podrán aportar una mayor evidencia para la toma de decisiones en relación con intervenciones preventivas, tanto primarias (recomendaciones nutricionales de ingesta y/o suplementación de yodo durante el embarazo), como secundarias (cribado gestacional de disfunción tiroidea).

La población de estudio consiste en 2170 embarazadas, participantes en las 4 cohortes del Proyecto INMA (Infancia y MedioAmbiente), procedentes de 4 poblaciones españolas: Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia.

Las diferencias que pueden existir entre las poblaciones estudiadas aportan también datos de interés sobre la variabilidad y cantidad de yodo que se ingiere a través de la dieta en cada una ellas, la prevalencia del consumo de sal yodada, además de las distintas recomendaciones médicas que se dan a las gestantes en cuanto a suplementación con yodo se refiere a nivel poblacional en España.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Importancia del yodo durante la gestación

---

Uno de los oligoelementos que más importancia tiene tanto en la gestación como durante la lactancia es el yodo. La biodisponibilidad de este micronutriente esencial depende únicamente de la ingesta que se haga de él, bien a través del agua y los alimentos, incluyendo la sal yodada, o bien mediante la toma diaria de suplementos farmacológicos que contengan yodo.

El yodo se absorbe fácilmente en el tubo digestivo y, tras pasar a la sangre, es captado por la glándula tiroides. La necesidad de una ingesta de yodo suficiente en el embarazo y la lactancia se fundamenta, principalmente, en su participación en la síntesis de las hormonas tiroideas<sup>9</sup>. El yodo es muy necesario sobre todo durante el primer trimestre de la gestación, que es cuando tiene lugar la embriogénesis. Durante este período, el embrión en desarrollo es extraordinariamente sensible a los factores ambientales (toxinas, infecciones...) y, por supuesto, a los factores nutricionales como la carencia de yodo, entre otros.

El yodo tiene un papel fundamental en la síntesis de las hormonas tiroideas, que son la tetrayodotironina o tiroxina (T4) y la 3,5,3'-triyodotironina (T3), que contienen 4 y 3 átomos de yodo en sus moléculas, respectivamente. Durante el embarazo, estas hormonas intervienen tanto en la función tiroidea materna como en la fetal, además de colaborar en la regulación del desarrollo del sistema nervioso central (SNC) del feto<sup>4,10-12</sup>.

Durante el transcurso de la gestación, la glándula tiroides se adapta a las demandas metabólicas del embarazo. Se produce un incremento de los requerimientos hormonales que depende directamente de la disponibilidad de yodo. Entre los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo están: aumento del gasto metabólico basal, aumento del volumen de sangre disponible, e incremento del filtrado glomerular que conlleva una mayor eliminación de yodo en orina. Este mayor aclaramiento renal del yodo circulante provoca la disminución en sangre del yodo, por lo que las necesidades de ingesta de este elemento a través de la dieta serán mayores. Estas exigencias

serán compensadas con el yodo de la glándula tiroides en el caso de mujeres en situación de yodosuficiencia en el momento de la concepción<sup>13,14</sup>. Además, durante la segunda mitad de la gestación, una fracción de yodo circulante materno atraviesa la placenta para favorecer la producción de yodotironina por la glándula tiroidea fetal. En consecuencia, todo ello causa una alteración en la producción, circulación y distribución de hormonas tiroideas, generando un incremento de la globulina transportadora de tiroxina sérica (TBG) debido a la estimulación estrogénica, y un aumento en la producción de T3 y T4 debido a la acción que la hormona gonadotropina coriónica (hCG), segregada por la placenta, ejerce sobre la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Durante las primeras 10 semanas de gestación se produce una relación inversa entre la hCG y la TSH, cuando la primera aumenta, la segunda disminuye. Posteriormente, la hCG disminuye y la TSH aumenta, alcanzando ambas un nivel constante hasta el final de la gestación. En definitiva, la glándula tiroides necesita yodo para compensar la producción de hormonas y mantener así el equilibrio durante toda la gestación. En los casos graves en los que la gestante no dispone del suficiente yodo como para compensar las alteraciones fisiológicas vistas anteriormente, la hipófisis se ve obligada a segregar una mayor cantidad de TSH, lo que puede desencadenar una estimulación tiroidea excesiva con bociogénesis (bocio)<sup>15</sup>.

Con respecto a la colaboración de las hormonas tiroideas en la regulación del desarrollo del SNC fetal, el yodo tendrá una implicación indirecta pero fundamental. Un aporte suficiente de yodo será el que permitirá actuar a las hormonas tiroideas en la diferenciación y migración neuronal. Una alteración en la función tiroidea materna, originada por una yododeficiencia, o incluso por un exceso de yodo, puede comprometer la maduración del SNC fetal, y por tanto el desarrollo neurológico y psicomotor del recién nacido<sup>1-5</sup>.

Además de las graves consecuencias neurológicas del déficit severo de yodo, de escasa incidencia en España, pueden producirse disfunciones tiroideas maternas leves que afecten más frecuentemente al resultado del embarazo. Estas disfunciones más sutiles son un posible factor de riesgo de múltiples complicaciones obstétricas y perinatales, tales como: abortos<sup>16,17</sup>, muerte fetal<sup>18</sup>, prematuridad<sup>18,19,20</sup>, bajo peso al nacer<sup>21-23</sup>. Precisamente serán las dos últimas donde centremos los resultados de este trabajo.

## 2.2. Fuentes de yodo

---

### Yodo alimentario

El yodo lo obtenemos principalmente a través de la alimentación y del agua que ingerimos. Su presencia en algunos alimentos (leche y derivados lácteos, huevos, cereales, frutas, avellanas, espinacas, habas, lentejas, tomates...) es variable. El contenido en yodo en los alimentos de origen vegetal está en función de factores geológicos del lugar donde provienen. Aquellos terrenos que quedaron cubiertos por grandes masas de hielo durante el último período glacial suelen ser pobres en yodo, ya que durante la fase de deshielo este elemento se disolvió en el agua generada por este fenómeno y terminó en los mares. Es por esto que, actualmente, el agua del mar es la mayor fuente de yodo. Por esta razón, todos los alimentos provenientes del mar tienen un alto contenido en yodo (pescados, mariscos, algas...).

Conviene precisar que la concentración de yodo en la leche puede oscilar entre 100-300 µg/L de leche. Esta variación va a depender de varios factores: la alimentación animal (piensos enriquecidos), el agua, suplementos nutricionales, medicamentos veterinarios, incluso de la estación del año<sup>24</sup>. También hay que tener en cuenta que los alimentos pierden yodo durante su preparación. Mediante la fritura se pierde un 20%, con el horneado un 23% y con la cocción un 58%<sup>25</sup>.

A continuación se muestra la Tabla 1 con el contenido en yodo de algunos alimentos<sup>26</sup>. El contenido en yodo está expresado en microgramos de yodo por cada 100 gramos de porción comestible de producto:

Tabla 1: Cantidad de yodo ( $\mu\text{g}$ ) por cada 100 g de alimento<sup>26</sup>.

Alimento	$\mu\text{g}$ I/100g de porción comestible
<b><i>Pescados</i></b>	
Halibut	40
Lenguado, bacaladilla, abadejo	30
Sardinas, gallo	16
Pescadilla, caballa, anguila	10
Atún, bonito	8
Trucha	3
Merluza	2
<b><i>Moluscos y crustáceos</i></b>	
Almejas, berberechos, chirlas	160
Cigalas, gambas, langostinos	90
Mejillón	35
<b><i>Huevos</i></b>	
Huevo	53
Clara de huevo	3
Yema de huevo	140
<b><i>Leche y derivados</i></b>	
Leche de vaca entera/semidesnatada/desnatada	90
Leche condensada	160
Queso en porciones	38,5
Queso para untar	29
Yogur natural	4



La sal yodada es otra fuente alimentaria de yodo. Es un condimento enriquecido en yodo, generalmente mediante yodato potásico ( $KIO_3$ ) o yoduro potásico (KI), con una concentración de yodo que varía según países, dependiendo de la situación nutricional de partida de la población. Por ejemplo, en España la cantidad de yodo en este tipo de sal es de 60 mg/Kg (RD de 27 de abril de 1983), en Suiza esta concentración es de 20 mg/Kg, en Noruega de 5 mg/Kg, y en EEUU y Canadá es de 76 mg/Kg<sup>13</sup>. Estos niveles se ajustan en función del grado de deficiencia de yodo que exista en el área en cuestión y de la pérdida de yodo que suponga el paso del productor de la sal al propio consumidor.

Para conseguir que la ingestión de yodo a través de la sal yodada sea adecuada, debe ajustarse el enriquecimiento en yodo de esta sal, en función del nivel poblacional de yodo que exista. Esto puede valorarse mediante la medición de la excreción de yodo en orina, o yoduria, de la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una ingesta de sal inferior a 5 g/día. En España, el estudio de Ortega et al.<sup>27</sup> realizado en una muestra representativa de población adulta, concluye que superamos con creces (9,8 (SD=4,6) g/día) la ingesta recomendada. Por tanto, si en España la sal yodada está enriquecida en 60  $\mu\text{g}$  I/g de sal, se cubrirían sobradamente las necesidades diarias de yodo en población general, que son 150  $\mu\text{g}$  en adultos. En cambio, para embarazadas y lactantes se recomienda disminuir el consumo de sal, mientras que la cantidad diaria de yodo recomendada son 250  $\mu\text{g}$ <sup>28,29</sup>, muy superior a la de la población general.

La European Food Safety Authority (EFSA)<sup>30</sup> es más conservadora y recomienda una dosis de 200  $\mu\text{g}$ /día, para mujeres embarazadas y lactantes. Mientras que el Institute of Medicine (IOM) establece esta misma recomendación en 220  $\mu\text{g}$ /día.

Por este motivo, será necesario adquirir el yodo necesario a través de otros alimentos ricos en este oligoelemento, como la leche, los derivados lácteos, el pescado y los mariscos. La recomendación en gestantes es de tres raciones diarias de leche y derivados, además de 2 g de sal yodada al día.

## Suplementos farmacológicos con yodo

En España existen comercializados suplementos farmacológicos con yodo destinados a su administración durante la gestación y la lactancia. Los más utilizados por las gestantes son combinaciones de yoduro potásico, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, cuyo contenido en yoduro potásico es de 262 µg (Yodocefol<sup>®</sup>) y 300 µg (Yoduk Complex<sup>®</sup>). También existen suplementos de yoduro potásico como único componente, con una variedad de dosis equivalente a 100 µg I (Yoduk<sup>®</sup>), 200 µg I (Yodiquer<sup>®</sup>), y 300 µg I (Yodafar<sup>®</sup>).

Por tanto, encontramos un rango muy amplio de dosis de yodo, de 100 a 300 µg, en los suplementos farmacológicos que suelen prescribirse a las mujeres en edad fértil, gestantes y mujeres en período de lactancia.

Esta suplementación ha generado mucha controversia<sup>5,31,32</sup>. Hay autores que defienden la suplementación temporal con yoduro potásico a todas las mujeres gestantes o en período de lactancia, como la forma más fácil y eficaz de evitar una deficiencia de yodo durante estas etapas<sup>33</sup>. Otros, en cambio, insisten en que no está demostrado que esta suplementación carezca de efectos adversos, por lo que consideran que debería individualizarse el uso de estos suplementos, prescribiéndose sólo a aquellas mujeres que no consuman sal yodada, ni las raciones recomendadas de leche, lácteos y pescado<sup>34</sup>.

### 2.3. Cantidades de yodo recomendadas

---

Una de las principales estrategias de la OMS para prevenir los trastornos por déficit de yodo es la yodación universal de la sal, definida como la fortificación yodada de la sal para el consumo humano y animal, y para la industria alimentaria. Es una forma sencilla, efectiva y económica de proporcionar yodo a las poblaciones que lo necesitan. En nuestro país existe sal yodada en el mercado desde 1983, pero aún así no existe un control de su fabricación, distribución ni eficacia<sup>35</sup>.

Según la OMS, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Consejo Internacional para el Control de Desórdenes por Deficiencia de Yodo (ICCIDD),

la cantidad diaria recomendada (CDR) de yodo es de unos 30  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$  para prematuros, de 90  $\mu\text{g}/\text{día}$  en niños de 0 a 6 años, de 120  $\mu\text{g}/\text{día}$  en niños de 6 a 12 años, de 150  $\mu\text{g}/\text{día}$  en mayores de 12 años y adultos, y de 200-300  $\mu\text{g}/\text{día}$  en embarazadas y lactantes<sup>7,28,36,37</sup>. En cambio, la EFSA<sup>30</sup> considera que la ingesta adecuada de yodo, tanto para embarazadas como para mujeres en período de lactancia, es de 200  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

El concepto de CDR representa el nivel de ingesta de un nutriente suficiente para el 97–98% de los individuos de la población sana, según edad y sexo, por lo que no se considera que sea el valor de referencia más adecuado para estudiar la ingesta de yodo a nivel poblacional. En este caso se recomienda usar como valor de referencia el requerimiento promedio estimado (EAR, Estimated Average Requirement), que en una población de embarazadas es de 160  $\mu\text{g}/\text{día}$ , según el IOM. El EAR representa el nivel de ingesta diaria de nutrientes que se estima que cubre los requerimientos de la mitad de los individuos sanos, según edad y sexo, por lo que es más adecuado para comparar medianas entre grupos de población, y permite estimar la prevalencia de ingesta inadecuada<sup>28,38</sup>.

En diciembre de 2004 se hizo público un manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España, firmado por diversas sociedades científicas españolas, en el que reclamaban a las autoridades sanitarias una recomendación de suplementos de IK durante el embarazo y la lactancia de, al menos, 150  $\mu\text{g}/\text{día}$ , de forma que, sumado al yodo de la dieta, la ingesta llegara a los 300  $\mu\text{g}/\text{día}$ <sup>37</sup>.

En enero de 2005, una Comisión Técnica de la OMS propuso incrementar la recomendación nutricional de yodo durante el embarazo y la lactancia de 200 a 250  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Además, haciendo hincapié en que la ingesta diaria de yodo no debería superar los 500  $\mu\text{g}/\text{día}$ <sup>7,39</sup>.

En el año 2006, la American Thyroid Association (ATA), recomendó la suplementación con yodo durante el embarazo con dosis de 150  $\mu\text{g}/\text{día}$ , incluso en poblaciones yodosuficientes<sup>40</sup>.

Dado que más del 90% del yodo ingerido se excreta por la orina, la determinación de la excreción urinaria de yodo, o yoduria, medida en  $\mu\text{g}$  yodo/L de orina, aporta una aproximación fiable de su ingesta reciente (2 ó 3 días anteriores a la toma de muestra)<sup>41</sup>.

En el caso particular de la población gestante es necesaria una extrapolación de los niveles de yoduria, ya que hay que tener en cuenta diferentes cambios fisiológicos que se producen durante la gestación. En primer lugar, el aclaramiento renal en embarazadas es mayor que para la población general, y en segundo lugar, el metabolismo del yodo varía durante la gestación. Por esto se asume que el volumen diario de orina en gestantes son 1,5 L. Si extrapolamos, una ingesta diaria de yodo de 250 µg/día en una mujer embarazada, ésta se correspondería con una yoduria de 166 µg/L<sup>41</sup>.

Según la OMS y la ICCIDD en el 2007, una mediana de yoduria por debajo de 150 µg/L en población gestante es considerada como insuficiente, y se recomienda como rango normal de medianas de yoduria entre 150 – 249 µg/L<sup>7</sup>. Sin embargo, si se adoptan las ingestas diarias recomendadas por la EFSA (200 µg)<sup>30</sup>, el punto de corte sería una cifra sensiblemente inferior a los 150 µg/L propuestos por la OMS, y el IC-CIDD.

## 2.4. Trastornos por déficit de yodo

---

Hace años que la carencia de este nutriente representa un problema de salud pública mundial. Por este motivo, en 1986 la OMS declaró en la 43<sup>a</sup> Asamblea Mundial que *la deficiencia de yodo es la causa nutricional más frecuente de retraso mental prevenible*. Se considera como la principal causa evitable en el mundo de lesión cerebral en el feto durante la gestación, así como de problemas en el desarrollo y en el crecimiento durante la infancia. Todos estos problemas, que reciben el nombre genérico de Trastornos por Déficit de Yodo (TDY), pueden prevenirse y erradicarse de una forma sencilla y eficaz, mediante la aportación suficiente de yodo al organismo a través de la alimentación<sup>37</sup>.

Estos trastornos graves por déficit de yodo ocurren sobre todo en países en vías de desarrollo. En cambio, en España, así como en otros países desarrollados, los trastornos de la función tiroidea que aparecen por falta de este nutriente son, en mayor medida, de tipo subclínico, es decir, asintomáticos. Este tipo de alteraciones, aunque son menos evidentes, pueden tener igualmente repercusiones tanto en el sistema nervioso central del neonato como en el sistema hormonal tiroideo de la gestante<sup>19,42,43</sup>.

Desde 1990, la OMS y UNICEF se comprometen a acabar con la deficiencia de yodo como problema de salud pública. Tres años más tarde, la recomendación de estos dos organismos es la del consumo diario de sal yodada como principal medida de prevención de los trastornos originados por el déficit de este nutriente<sup>29,44</sup>.

Desde junio de 2006 se incluye la erradicación de los trastornos por déficit de yodo como objetivo dentro del Plan Estratégico Nacional de Infancia y Adolescencia (2006-2009).

En 2007, organismos internacionales como la OMS, UNICEF y el ICCIDD, abogan porque cada país valore las necesidades actuales de yodoprofilaxis según el estado deficitario en su población de embarazadas y en período de lactancia<sup>29</sup>.

En 2012, el grupo de expertos del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), recomendaba como actividad preventiva en el embarazo, la toma de suplementos de yodo en aquellas áreas donde es conocido un aporte deficitario de este elemento<sup>45</sup>.

Y en mayo de 2014, el Grupo PrevInfad (Prevención en la Infancia y la Adolescencia AEPap/PAPPS) actualiza el artículo *Suplementos de yodo en la gestación y la lactancia*, considerando que no existen pruebas de calidad suficiente para determinar el balance entre los beneficios y los riesgos del suplemento farmacológico de yodo durante la gestación y la lactancia, sugiriendo que no se realice esta intervención.

## 2.5. Trastornos por exceso de yodo

---

La cantidad de yodo presente en la glándula tiroides va a depender directamente de su ingesta, bien a través del agua, sal yodada y alimentos, o bien mediante suplementación farmacológica.

La glándula tiroides posee un sistema de autorregulación, de forma que cuando aumenta la reserva intratiroidea de yodo, disminuye la respuesta al estímulo por TSH. Por esta razón, el límite máximo de ingesta de yodo es variable, ya que estará en función del nivel de yodo intratiroideo de partida.

Un exceso de yodo se ha relacionado con un mayor riesgo de tiroiditis autoinmune o hipertiroidismo en la madre, e hipotiroidismo neonatal<sup>46</sup>. Debido a los posibles efectos adversos que puede desencadenar una ingesta excesiva de yodo, diversas instituciones sanitarias internacionales coinciden en establecer un límite máximo pero sin llegar a un consenso. Así pues, la OMS postuló que el límite máximo seguro sería entre 15 y 20 veces la ingesta diaria recomendada, que para embarazadas son unos 40 µg/Kg/día, en áreas yodosuficientes. En cambio, la Endocrine Society indicó que la ingesta de yodo durante el embarazo no debería superar el doble de la ingesta diaria recomendada, por lo que el límite máximo serían 500 µg/día. Y desde Japón, uno de los países con mayor ingesta de yodo a través de la dieta, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, recomendó no superar los 3000 µg/día tanto en población adulta como en embarazadas<sup>47</sup>.

En los últimos años se ha extendido la prescripción sistemática de los suplementos de yodo a las gestantes en los países desarrollados, incluso en áreas yodosuficientes, fundamentada en que es más importante evitar los trastornos por déficit de yodo durante la gestación, dadas sus graves consecuencias, que el riesgo que conlleva un exceso de yodo. Sin embargo, sigue habiendo mucha controversia al respecto, ya que se desconoce el nivel de yodo basal en las gestantes españolas, dato que resultaría esencial para establecer una recomendación fundamentada. Además, no hay que olvidar que existe un porcentaje de la población con un sustrato autoinmune y, por tanto, sensible a un exceso de yodo, el cual podría provocar efectos adversos en este grupo de población.

Estudios recientes muestran una asociación entre posibles alteraciones tiroideas en mujeres embarazadas, con una mayor ingesta de yodo a través de los alimentos<sup>47</sup>, o a través de suplementación farmacológica<sup>5,32,48</sup>, aunque en principio, sin consecuencias para el neurodesarrollo infantil. Otros estudios asocian un aumento de la ingesta de yodo con una mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico, tanto en población general como en mujeres en edad reproductiva<sup>8,49</sup>.

Cabe resaltar, dentro del mismo Proyecto INMA en el que se desarrolla esta tesis, el trabajo de Rebagliato et al. que describía el estudio realizado con tres de las cohortes (Gipuzkoa, Sabadell y Valencia) donde se comparaba el estado tiroideo y la yoduria de las gestantes, con el consumo de yodo durante el embarazo<sup>31</sup>. En estas tres

regiones aparecieron diferencias en cuanto a los niveles de yoduria y de T4L, mientras que no ocurrió lo mismo con los niveles de TSH. Concretamente en Gipuzkoa, era donde la mayoría (92%) de embarazadas recibía suplementación farmacológica con yodo, y fue en ésta región donde los valores de T4L fueron más bajos. En general, se encontró que aquellas gestantes que consumían dosis extras de 200 µg/día o superiores, mostraban un mayor riesgo de tener elevados niveles de TSH durante la gestación. En otra de las publicaciones del Proyecto INMA-Valencia se estudió la relación entre el estatus tiroideo y la ingesta materna de yodo durante el embarazo con el neurodesarrollo del niño al año de edad<sup>5</sup>. Este estudio mostró asociación entre una ingesta de yodo suplementario superior a 150 µg/día y menores puntuaciones en el examen del desarrollo psicomotor del niño. Estos resultados se corroboraron al extender el análisis a las cohortes INMA de Sabadell, Asturias y Gipuzkoa<sup>50</sup>.

Todo ello hace necesaria una mayor evidencia científica sobre los beneficios que aportan los suplementos de yodo durante el embarazo en la función tiroidea materna y el desarrollo del niño, especialmente si se trata de poblaciones yodosuficientes.

## 2.6. Niveles de yodo en España

---

España estuvo durante muchos años catalogada como un país yododeficiente, hasta que en 2004 la OMS señaló a España como un país con nivel óptimo de yoduria (mediana yodo urinario: 100-199 µg/L)<sup>44</sup>. Esto en cuanto a población general se refiere, pero bien es cierto que la población de estudio en este trabajo es la población de embarazadas que, fisiológicamente, está en riesgo de padecer un déficit de yodo gestacional. Por este motivo, desde 1996, fueron varios los estudios realizados en diversas zonas de la geografía española los que evidenciaron situaciones de yododeficiencia importantes en población gestante.

Entre 1996 y 1998, Escobar del Rey y Morreale<sup>51</sup> llevaron a cabo el primer estudio sobre nutrición de yodo en mujeres embarazadas en la Comunidad de Madrid. Se estudiaron 419 mujeres gestantes no suplementadas con yodo durante el primer, se-

gundo y tercer trimestre de embarazo. El mismo protocolo lo aplicaron a 93 mujeres embarazadas, a las que se suplementó con 300 µg/día de yodo. La yoduria resultó ser muy baja en el grupo no suplementado (80, 90, y 94 µg/L, en el primer, segundo, y tercer trimestre, respectivamente). En el grupo de gestantes suplementadas, las yodurias resultaron ser 111, 190, y 200 µg/L, en cada trimestre.

El Grupo para el Estudio de la Deficiencia de Yodo de la Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición, durante los años 2000 y 2001, realizó un estudio para conocer la ingesta de yodo en gestantes de toda la Comunidad Autónoma de Galicia<sup>52</sup>. Seleccionaron al azar 100 gestantes de cada una de sus provincias y analizaron las yodurias. A pesar de existir una campaña de promoción del consumo de sal yodada en esta comunidad, concluyeron que más de la mitad de las gestantes (61-87 %) presentaba un déficit de yodo.

En el año 2001, en El Bierzo (León), González Mateo et al.<sup>53</sup> estudiaron el consumo de yodo en un grupo de 189 mujeres gestantes. Encontraron una prevalencia de bocio del 57%, siendo la sal yodada consumida por un 35% de la muestra poblacional estudiada. La yoduria media en el primer trimestre de embarazo fue de 71,4 µg/L (sólo el 4% tenían yodurias > 200 µg/L). Tras recomendar el consumo de sal yodada y suplementos vitamínicos, las yodurias medias pasaron en el segundo trimestre a 91,2 µg/L (12% > 200 µg/L) y en el tercer trimestre a 120,5 µg/L (18,1% > 200 µg/L). Estos datos reflejaron una grave deficiencia de yodo en la población gestante de El Bierzo, a pesar de que la Junta de Castilla y León realizó una campaña de yodación años atrás. En esta misma zona de León se realizó otro estudio años después, en el que el 96% de las gestantes sanas estudiadas en el primer trimestre presentaron yodurias menores a 200 µg/L, y el 74% de los casos no superaban los 100 µg/L<sup>54</sup>.

En la provincia de Pontevedra, García-Mayor et al.<sup>55</sup> realizaron un estudio en 81 mujeres con diabetes mellitus gestacional, y hallaron una prevalencia de bocio del 52,6%; sólo el 17,3% consumía de forma habitual sal yodada, y la mediana de sus yodurias era de 113 µg/L. El 67,9% presentó una yoduria por debajo de 150 µg/L. El 91,3% de las gestantes con yodurias superiores a 150 µg/L tomaba algún suplemento vitamínico con aporte de yodo, mientras que sólo lo hacía el 64,7% en el grupo de yodurias entre 100 y 150 µg/L, el 35% del grupo con yodurias entre 50 y 100 µg/L, el 22% en el grupo de yodurias entre 25 y 50 µg/L, y ninguna de las que presentaban yodurias



< 25 µg/L. La conclusión del estudio fue que a pesar de existir una campaña de salud pública (regulada por decreto DOGA de 1985) que obligaba al consumo de sal yodada en los comedores escolares y recomendaba su utilización a la población general, un elevado porcentaje de mujeres gestantes presentaba déficit de yodo.

En 2002, el grupo del Dr. Vila analizó las yodurias de 148 gestantes para conocer el grado de yodación en 4 comarcas de los Pirineos<sup>56</sup>. Entre los resultados obtenidos destacó la gran variabilidad en el consumo de sal yodada entre las 4 zonas (desde un 24% en el Pallars y un 77% en la Seu). La yoduria también presentó grandes diferencias entre las 4 zonas, entre las que destacaba el Pallars, con una mediana de 76 µg/L. Existía una clara correlación entre el consumo de sal yodada y la yoduria. El porcentaje de embarazadas con yodurias inferiores a 180 µg/L fue del 47,2%; sólo la mitad de las gestantes estaban dentro de las recomendaciones de ingesta de yodo.

Asturias era una zona tradicionalmente yododeficiente en la que, desde 1983, se realizaban campañas periódicas de yodoprofilaxis y estudios al respecto que evaluaban su eficacia. En el año 2002, se realizó un estudio en 89 gestantes en las que se analizaron marcadores tiroideos en el primer trimestre de embarazo<sup>57</sup>. También se realizó una breve encuesta sobre el uso de sal yodada, y tras la obtención de una primera yoduria se generalizó el uso de sal yodada y se recomendó una dosis diaria de un suplemento farmacológico con 120 µg de yodo por gragea. Se repitió la determinación de yoduria en el segundo y tercer trimestre. El 69,5% de las gestantes consumía sal yodada. La yoduria de las que consumían sal yodada era significativamente más elevada que la de las gestantes que no lo hacían (144 frente a 104 µg/L). La función tiroidea de todas ellas fue normal y la prevalencia de autoinmunidad fue del 10%. Estos resultados mostraron un área con más del 50% de sus gestantes con una nutrición de yodo muy deficiente.

En el 2004, en los Centros de Salud del área del Hospital de Cruces (Vizcaya)<sup>58</sup> se midieron las yodurias al final del primer y del segundo trimestre en un grupo de embarazadas. El 90% de las yodurias del primer trimestre estaba por debajo de los límites adecuados, y un 58% no llegaban a los 100 µg/L. En el segundo trimestre los valores eran 68% y 24%, respectivamente. Por tanto, se observó una severa deficiencia de yodo en las embarazadas estudiadas a pesar de que la situación mejoraba en el segundo trimestre de gestación.

En un estudio de casos y controles realizado en Málaga por el grupo del Dr. Soriguer, participaron 520 embarazadas sanas, y como grupo control 373 mujeres no gestantes. Además de la yoduria midieron TSH, y T3 y T4 libres, tiroglobulina, anticuerpos antiperoxidasa, y volumen tiroideo. En ambos grupos, las medianas de las yodurias estuvieron por debajo de 100 µg/L en el primer trimestre, para aumentar progresiva y significativamente en el segundo y tercer trimestres. Estos autores concluyeron que la ingesta de yodo estaba por debajo de las recomendaciones nutricionales<sup>59</sup>.

En otro estudio realizado en dos zonas de Extremadura se encontró que, en el primer trimestre de embarazo, 6 de cada 10 mujeres ingería menos de 250 µg/día y, aproximadamente, 3 de cada 10 ingerían menos de la mitad de esta cantidad<sup>60</sup>.

En 154 embarazadas del Área Sanitaria de Palencia se encontraron yodurias por debajo de 150 µg/L en el 78% de la muestra analizada<sup>61</sup>.

Dentro del Proyecto INMA, Murcia et al. evaluaron la ingesta y la excreción de yodo en las cohortes de Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, encontrando que la media de la yoduria era inferior a la recomendada en dos de las tres cohortes. Además se mostraron claras diferencias en cuanto a pautas de suplementación con yodo se refiere<sup>62</sup>.

Concretamente en la Comunitat Valenciana, la Encuesta de Nutrición y Salud realizada en 1994 aportó datos sobre el nivel de yodo de la población, mostrando que más del 50 % de mujeres entre 15-34 años de edad presentaban una ingesta inferior a 150 µg/día (CDR, cantidad diaria recomendada para adultos)<sup>63</sup>. Más recientemente, en un Departamento de Salud de la Comunitat Valenciana, se realizó un estudio en 232 mujeres en el primer trimestre de embarazo, y los resultados concluyeron que un 66% de la población estudiada tenía una yoduria inferior a 150 µg/L<sup>64</sup>.

A pesar de que los datos de niveles de yodo en estudios llevados a cabo en embarazadas aportan resultados de áreas muy concretas y poco extrapolables a toda la población gestante<sup>54,59,60,61,64</sup>, se llegó a la conclusión general de que el 50% de embarazadas de nuestro país presentaba déficit de yodo<sup>36</sup>. Por ello, en 2005 las Autoridades Sanitarias aceptaron la comercialización en España de suplementos de yoduro potásico, aunque la yodoprofilaxis no se realizó de igual manera en las diferentes comunidades autónomas.

Aunque se han puesto en marcha medidas poblacionales efectivas para la prevención del déficit de yodo, tales como el consumo de sal yodada o suplementos de

yodo durante el embarazo y la lactancia, a día de hoy todavía no se ha establecido una política clara y común de suplementación de yodo ni un sistema de vigilancia poblacional del estado nutricional de yodo. Es más, sigue sin conocerse el estado nutricional de yodo actual de nuestra población en edad fértil y de la población gestante, por lo que existe un gran debate a nivel nacional e internacional sobre la necesidad de suplementar a todas las embarazadas y sobre la dosis recomendada, dado el riesgo de alteración tiroidea materna en embarazadas con estatus de yodo adecuado que podría darse en caso de sobredosificación.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha editado la *Guía de la práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio*, donde sugiere no administrar de manera sistemática una suplementación diaria de yodo a las mujeres que planifican su embarazo, ya que no se dispone de evidencia sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento. También postulan que no se observa un beneficio clínico de la suplementación con yodo durante el embarazo en poblaciones yodosuficientes. Por este motivo, ante la baja calidad de la evidencia, formulan como débil la recomendación de suplementar con 200 µg KI/día a aquellas mujeres que no alcanzan las cantidades diarias recomendadas de ingesta de yodo con su dieta (3 raciones de leche y derivados lácteos + 2 g de sal yodada).

Ante estos resultados, se hace necesaria la realización de estudios de investigación más amplios que aporten conocimientos sobre el estado nutricional de yodo actual de nuestra población gestante, para poder entonces valorar sus consecuencias y la necesidad, o no, de suplementación con yodo. La población gestante será la que más repercusiones pueda tener en caso de presentar algún desajuste en el nivel de yodo, por lo que estudios en embarazadas serán una prioridad.

Precisamente este trabajo describe el estado basal de yodo de población gestante de cuatro áreas geográficas españolas, Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, y Valencia, que son cuatro de las cohortes pertenecientes al Proyecto INMA (Infancia y Medioambiente)<sup>65,66</sup>. Para conocer el estado basal de este elemento disponemos de datos de yoduria de la primera mitad del embarazo, de ingesta nutricional de yodo y de consumo de sal yodada y suplementos farmacológicos con yodo, en el primer trimestre. Por tanto, además del objetivo principal del trabajo, nos permite valorar si la población de

estudio se ajusta a la recomendación general de ingesta de yodo en población gestante.

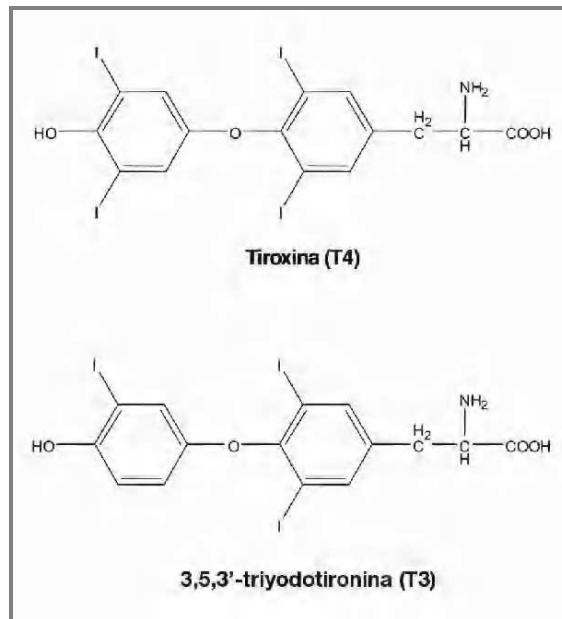
## 2.7. Papel del yodo en la función tiroidea

---

El yodo es ingerido a través de la dieta o de suplementos farmacológicos en forma de yoduro, normalmente yoduro potásico. A nivel intestinal, concretamente en el yeyuno y el íleon, es absorbido con facilidad una vez se ha reducido a yodo iónico, pasando después a la circulación sistémica y siendo captado por la glándula tiroides. Parte del yodo que no se fija al tiroides es eliminado con la orina, con la saliva, con la leche materna...

La TSH, desde la hipófisis, se encarga de controlar y regular la captación de yodo por el tiroides, en función de las necesidades fisiológicas que tenga el organismo en ese momento. Por este motivo, si la ingesta de yodo es insuficiente, la captación de yodo por parte de la glándula tiroidea se incrementará, mientras que si la ingesta de yodo es elevada disminuirá la captación<sup>15</sup>.

Una vez que el yodo ha sido captado, se incorpora mediante oxidación al aminoácido tirosina. Esta unión yodo-tirosina requiere la presencia del factor tiroperoxidasa (TPO). El yodo inorgánico no puede convertirse en yodo asimilable por el organismo sin la presencia de esta TPO. La unión del yodo a la tirosina dará lugar a compuestos sin actividad hormonal pero que, posteriormente, formarán la 3,5,3'-triyodotironina (T3), y la 3,5,3',5'-tetrayodotironina o tiroxina (T4). (Figura 1)



**Figura 1: Estructura molecular de la tiroxina y la triyodotironina.**

Tanto la T3 como la T4 que se encuentran en sangre, se presentan en gran parte unidas a una proteína llamada globulina transportadora de hormonas tiroideas (TBG, thyroid-binding globulin). Una pequeña parte de estas dos moléculas quedará en su forma libre (T3L y T4L), y constituirá la fracción de moléculas activas consideradas como *hormonas tiroideas*<sup>67</sup>.

Durante la gestación, va aumentando el volumen sanguíneo tanto de la madre como del feto. Además, la producción materna de T4L, impuesta por la presencia del feto, sigue aumentada hasta el parto. También se ha demostrado que hay un aumento en la filtración glomerular que determina una mayor pérdida renal del yodo ingerido a través de la orina<sup>59</sup>. Como consecuencia de todos estos cambios en el metabolismo y en la excreción de yodo durante la gestación, teóricamente se necesita un mayor aporte de este elemento, que prácticamente se duplica respecto al necesitado antes del embarazo.

Pero en la práctica se observa que existen gestantes con niveles de yodo dentro de las recomendaciones, es decir, con suficientes reservas de yodo intratiroideo como para afrontar las necesidades que impone un embarazo. En este grupo de gestantes, habría que valorar adecuadamente el balance riesgo-beneficio que supondría una suplementación farmacológica con yodo<sup>15,31</sup>. Dado que tanto el efecto de una concentración de yodo superior como inferior a la recomendada podría aumentar el riesgo de

disfunción tiroidea en la gestante y de efectos reproductivos adversos, será importante asegurar un nivel óptimo de ingesta de yodo en la población de embarazadas.

## 2.8. Hormonas tiroideas durante la gestación

---

Durante la gestación se producen significativos cambios fisiológicos en la función tiroidea materna que, a pesar de ser reversibles tras el embarazo, pueden llevar al diagnóstico erróneo de alteraciones tiroideas<sup>9</sup>. (Figura 2)

En condiciones normales, desde el mismo instante en que se produce la gestación tiene lugar una estimulación de la glándula tiroides materna, especialmente por el efecto de la gonadotropina coriónica humana (hCG). La concentración de hCG suele alcanzar valores máximos durante la primera mitad de la gestación, lo que hace aumentar la liberación de hormonas tiroideas para hacer frente al incremento en las necesidades que impone el desarrollo embrionario y la transferencia de hormonas de la madre al embrión<sup>3</sup>.

La mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas son debidas a la interacción de la T3 con receptores nucleares. Esta hormona regula la expresión de una serie de genes que codifican proteínas de funciones fisiológicas muy diversas: proteínas de mielina, proteínas implicadas en adhesión y migración celular, proteínas de señalización, componentes del citoesqueleto, proteínas mitocondriales, factores de transcripción, etc. Los receptores T3 están ya presentes en el cerebro fetal al menos desde la décima semana de gestación, con una ocupación del 25%, lo cual indica que la hormona tiroidea puede tener acciones en el cerebro fetal humano a partir de este momento<sup>68</sup>.

Las formas libres T4L y T3L son las formas hormonales tiroideas activas, capaces de entrar en las células, en las que son metabolizadas, principalmente a través de vías metabólicas de desyodación. En ellas intervienen tres enzimas, denominadas yodotironina desyodasas D1, D2 y D3. Estas enzimas se distribuyen por diferentes tejidos, teniendo cada una preferencia por un sustrato e inhibidores específicos.

La D1, habitualmente, actúa desyodando las yodotironinas del anillo externo (átomo en posición 5' del anillo que contiene el grupo fenólico), que es muy importan-

te en la generación intracelular de T3 a partir de la T4 que secretó la glándula tiroides. La actividad de la T3 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. En este caso, cuando disminuye la concentración de T4 aumenta la actividad de la enzima, y viceversa. Se encuentra, entre otros, en el cerebro y la hipófisis.

Estas dos enzimas, la D1 y la D2, participarán en la activación intracelular de la T4, generando T3.

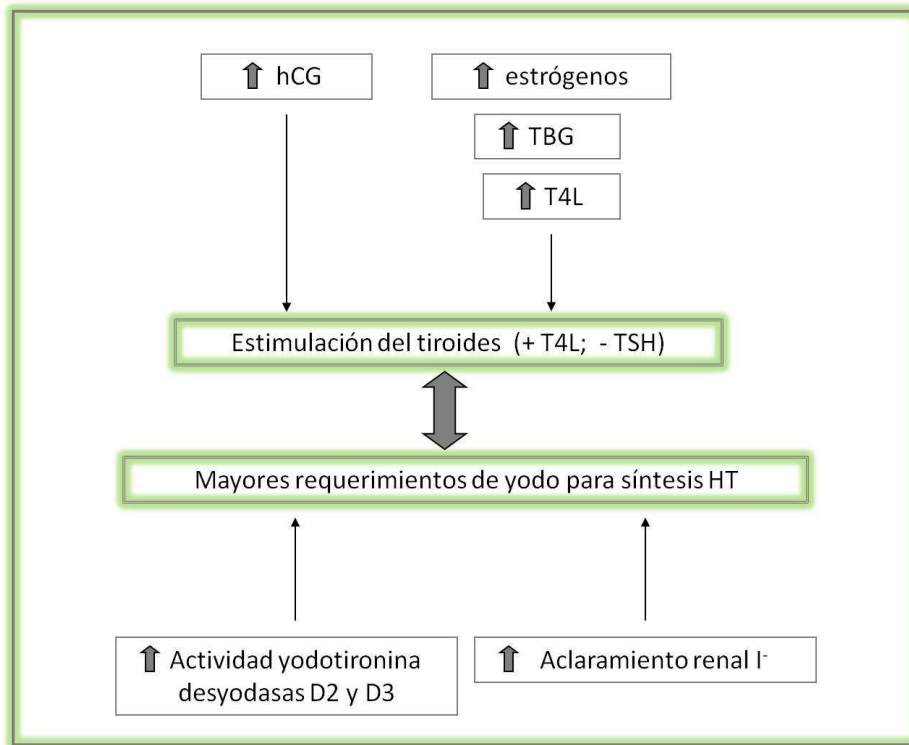
La D3 desyoda a la T4 y la T3 en el átomo de yodo en posición 5 del anillo interno, y transforma ambas yodotironinas en metabolitos inactivos, como la T3 y T2 *reversas* (rT3 y rT2). Por tanto, su papel es el de inactivar las dos hormonas.

Las enzimas D2 y D3 son las que más predominan en el cerebro fetal. Su efecto opuesto (D2, activación, y D3, inactivación) permite la adaptación de la cantidad de T3 según sean las necesidades en las diferentes fases del desarrollo.

Durante el desarrollo fetal y postnatal, toda la T3 que llega a unirse a los receptores nucleares presentes en el sistema nervioso se ha generado a partir de la T4 procedente de la circulación sanguínea, por acción de la D2. La T3 circulante no ejerce un efecto biológico, por lo que será prácticamente irrelevante para el desarrollo cerebral. Por este motivo será escasa la referencia que se haga a partir de ahora a las concentraciones de T3<sup>67</sup>.

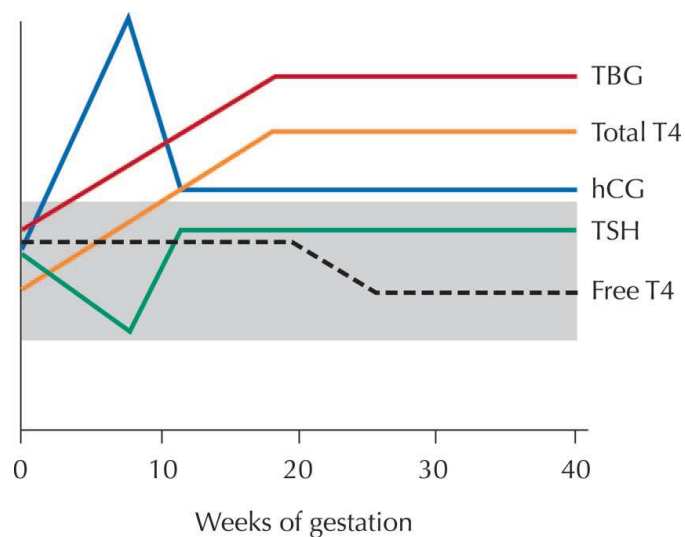
La biodisponibilidad de TSH, T4 y T3 viene determinada por varios factores:

- a) La actividad del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides y la producción de T4 y T3,
- b) la conversión de T4 en T3 o en metabolitos inactivos, el paso transplacentario de hormonas tiroideas y sus concentraciones en tejidos específicos,
- c) y la absorción de hormonas tiroideas en los tejidos diana fetales, y la activación de procesos celulares mediante la unión a receptores de hormonas tiroideas.



**Figura 2: Esquema de los cambios fisiológicos relacionados con las hormonas tiroideas, producidos durante la gestación.**

Las variaciones fisiológicas más relevantes producidas durante el embarazo se reflejan en la Figura 3, donde se representan con líneas de distintos colores los cambios en los niveles de TBG, T4 total, hCG, TSH, y T4 libre, que tienden a ocurrir a lo largo de las 40 semanas de gestación. La franja coloreada en gris representa el rango normal, es decir, en no gestantes, de las moléculas anteriormente nombradas<sup>9</sup>.



Fuente: Casey. *Thyroid Disease in Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2006.

**Figura 3: Variabilidad de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas y hCG.**



Durante el primer trimestre de embarazo el feto es totalmente dependiente de la función tiroidea de la madre, por lo que la producción de T4L deberá incrementarse un 50% aproximadamente para cubrir las necesidades materno-fetales<sup>15,68</sup>. La importancia del yodo se acentúa en este periodo por ser una fase crítica en el desarrollo del SNC fetal. La glándula tiroides fetal se forma al final del primer trimestre de gestación, pero su actividad secretora no comenzará hasta la mitad del embarazo, por lo que durante el primer y parte del segundo trimestre la única fuente de hormona tiroidea para el feto es la procedente de la madre. Este paso transplacentario de T4L en el primer trimestre de la gestación resulta imprescindible para el desarrollo y crecimiento del feto antes de que se active la glándula tiroides fetal.

A partir de la semana 18-20 de gestación se produce la maduración del eje hipotalámico-hipofisario del feto, comenzando entonces su propia producción de hormona tiroidea, pero la T4L materna sigue llegando al feto y contribuyendo a la maduración de los tejidos y a un desarrollo normal<sup>23</sup>. En esta etapa de la gestación puede detectarse TSH en sangre fetal, seguida de un incremento progresivo de T4 hasta el final del embarazo<sup>69</sup>. Tras el nacimiento, la única fuente significativa de hormona tiroidea es la formada por la glándula tiroides del recién nacido<sup>70</sup>.

Los cambios observados en la función tiroidea durante el embarazo, representados en la figura anterior (Figura 3), se relacionan con:

1) un aumento de mediadores estrogénicos en sangre, con un consecuente aumento de los niveles de TBG, que es la proteína de transporte de las hormonas tiroideas,

2) una sobreestimulación de la glándula tiroides, sobre todo durante el primer trimestre, debido a un efecto de desbordamiento, causado por la homología estructural que comparten la hCG y la tirotropina (TSH), y

3) una disminución relativa en la disponibilidad de yoduro relacionada con un aumento en el aclaramiento renal<sup>9</sup>. (Figura 2)

## 2.9. Alteraciones tiroideas maternas durante la gestación

---

### Epidemiología

Los trastornos tiroideos clínicos en gestantes tienen escasa prevalencia (0,2-0,36%). Las disfunciones tiroideas de tipo subclínico, es decir, sin sintomatología, son de diagnóstico bioquímico, ya que mediante la evaluación clínica no es posible identificarlas. La prevalencia de éstas últimas se considera mayor (1,7-2,6%) y sus consecuencias sobre el feto están menos estudiadas<sup>71</sup>. En la población gestante española, esta prevalencia es realmente desconocida, quizás porque al no estar considerada España como un país yododeficiente, sino con un nivel óptimo de yodo en orina en población general<sup>44</sup>, no se realizan análisis sistemáticos de los niveles de hormonas tiroideas ni de anticuerpos antitiroideos en las embarazadas.

### Hipertiroidismo (clínico y subclínico)

Entre los estudios dirigidos a analizar las consecuencias del hipertiroidismo durante la gestación, destaca el de Casey et al.<sup>42</sup> por ser uno de los pocos que se centra en los casos de *hipertiroidismo subclínico*, el cual lo definen como  $TSH \leq 2.5$  y  $T4L \leq 1.75$  ng/dL. Es un amplio estudio realizado en 25.765 mujeres gestantes, entre las que identificaron 433 (1,7%) con hipertiroidismo subclínico. Encontraron que las mujeres embarazadas con este tipo de hipertiroidismo asintomático tenían menor frecuencia de hipertensión gestacional. No se halló ninguna variación con respecto a otras complicaciones de la gestación o morbimortalidad perinatal. Los autores muestran también que el hipertiroidismo subclínico no se relaciona con preeclampsia, ni diabetes gestacional, ni *abruptio placentae*, ni con prematuridad. Tampoco registraron un aumento en la tasa de abortos. Los hijos de las mujeres con hipertiroidismo subclínico no nacieron con menor peso que los hijos de las mujeres eutiroides, ni tuvieron otras complicaciones, como disminución en la escala de Apgar, disnea, malformaciones congénitas o muerte fetal.

En cambio, existen muchos más estudios centrados en el *hipertiroidismo clínico* materno, en los que sí se relaciona este tipo de disfunción tiroidea en la gestante con el riesgo de un bajo peso neonatal. Por ejemplo, Millar et al.<sup>72</sup>, realizaron un estudio retrospectivo con 181 embarazadas que fueron divididas en tres grupos: un primer

grupo control de eutiroideas (n=34), un segundo grupo de hipertiroideas controladas clínicamente (n=90), y un tercer grupo de embarazadas con hipertiroidismo no controlado (n=57). El riesgo de que el neonato tuviera bajo peso fue 0,74 en el grupo control, 2,36 en el segundo grupo, y 9,24 en las gestantes cuyo hipertiroidismo no estuvo sometido a ningún tipo de control. Con esto demostraron, que la incidencia de un bajo peso al nacer o PEG en madres hipertiroideas, clínicamente no controladas, era 9 veces superior que en madres eutiroideas.

Otro estudio similar fue el realizado por Phoojaroenchanachai et al.<sup>22</sup>, con una muestra de 35 embarazadas hipertiroideas y 153 eutiroideas (grupo control), en el que encuentran una prevalencia de bajo peso al nacer de 22,9% en las gestantes hipertiroideas durante el tercer trimestre de embarazo, frente a una prevalencia significativamente más baja, de 9,8%, en el grupo de eutiroideas.

Más recientemente, en 2009, un grupo de investigadores chinos<sup>73</sup> publicó su estudio sobre posibles factores de riesgo de gestar un neonato PEG, entre los que aparecía el hipertiroidismo materno. Dicho estudio se realizó con 55 casos de PEG y 122 controles con peso adecuado para la edad gestacional, concluyendo que el hipertiroidismo materno durante el embarazo es un factor de riesgo de bajo peso al nacer.

### Hipotiroidismo (clínico y subclínico)

Una de las alteraciones tiroideas gestacionales más estudiadas ha sido el aumento de la TSH, producido tanto en el *hipotiroidismo subclínico* materno, acompañado de valores normales de T4L, como en el *hipotiroidismo clínico*, junto a valores de T4L claramente más bajos de lo normal<sup>71</sup>. Estos trastornos tiroideos maternos han sido relacionados, por varios autores, con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas en la gestante, y también con posibles efectos sobre el neonato<sup>18,20,74</sup>. Los resultados obtenidos hasta el momento no son, sin embargo, concluyentes.

Algunos autores encuentran asociación entre el hipotiroidismo subclínico y un mayor riesgo de parto pretérmino<sup>19,20</sup>, aborto, y muerte fetal y neonatal<sup>17</sup>, mientras que otros estudios similares, en cambio, no apoyan dicha asociación<sup>75,76</sup>.

Entre los estudios realizados sobre hipotiroidismo subclínico en gestantes destaca el publicado en 2005 por Casey et al., en el que se analiza el impacto de esta alteración tiroidea materna sobre resultados obstétricos adversos<sup>19</sup>. Se estudiaron 404 mujeres embarazadas con hipotiroidismo subclínico bien definido, que fueron comparadas con un grupo control compuesto por 15689 mujeres eutiroideas. En dicho estudio se observó un incremento del riesgo relativo de desprendimiento prematuro de placenta, de parto pretérmino, de ingreso en cuidados intensivos neonatales y de disnea neonatal, mientras que no había diferencias en la tasa de hipertensión materna ni en el peso del recién nacido. Además, los autores postulan que la prematuridad podría contribuir al desarrollo de las complicaciones neuropsicológicas o amplificar el efecto del déficit de hormona tiroidea.

Leung et al.<sup>74</sup>, estudiaron la posible relación entre el hipotiroidismo materno, clínico y subclínico, con resultados perinatales adversos como la hipertensión gestacional, el bajo peso al nacer, la muerte fetal, la anemia materna o la hemorragia posparto. Entre todas las variables analizadas, la más significativa resultó ser la hipertensión gestacional, o preeclampsia, que era más frecuente en los casos de embarazadas con hipotiroidismo clínico (22%) y subclínico (15%) que en la población general (7,6%). Estos autores también encontraron que en las embarazadas estudiadas que tenían hipotiroidismo era más frecuente que tuvieran hijos con bajo peso (<2500 g), en comparación con un grupo control (22 % vs. 6,8 %,  $p < 0,02$ ). Concluyeron que la hipertensión gestacional era una de las principales causas de bajo peso al nacer, en mujeres hipotiroideas.

Allan et al.<sup>18</sup> también quisieron analizar la relación entre los valores de TSH de 9403 embarazadas, durante el segundo trimestre de gestación, con una serie de complicaciones entre las que destacaríamos el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, la placenta previa, la hipertensión gestacional, y la muerte fetal y neonatal. Uno de los resultados más relevantes fue que la proporción de muertes fetales era significativamente más alta en aquellas embarazadas con valores de TSH mayores o iguales a 6 mU/L.

Otros estudios se centran en estudiar más concretamente alguno de los resultados reproductivos adversos que podría estar originado por una disfunción tiroidea materna. Este es el caso del estudio realizado por Stagnaro-Green et al.<sup>20</sup>, en el que su

objetivo era determinar si una disfunción tiroidea en la madre podría estar asociada con un mayor riesgo de parto pretérmino (antes de 37 semanas de gestación) o de parto muy pretérmino (antes de 32 semanas de gestación). Entre los resultados obtenidos concluyeron que aquellas embarazadas con niveles más altos de TSH tenían tres veces más riesgo de sufrir un parto antes de 32 semanas de gestación.

El riesgo de aborto y de pérdida neonatal fue evaluado por Benhadi et al.<sup>17</sup> mediante la realización de un estudio de cohortes con 2497 embarazadas sin trastornos tiroideos clínicos diagnosticados, del cual concluyen que existe un mayor riesgo de aborto, y muerte fetal y neonatal, en aquellas gestantes que poseen valores altos de TSH durante la primera parte del embarazo. Este resultado es coincidente con el encontrado por Allan y colaboradores durante el segundo trimestre de embarazo. La asociación con los valores de T4L no resultó estadísticamente significativa.

Sobre la influencia del hipotiroidismo materno en el crecimiento fetal y en la función tiroidea neonatal destaca el artículo que Blazer lideró en 2003<sup>23</sup>, en el que se relatan los resultados obtenidos tras un estudio de casos y controles. El grupo control estaba formado por recién nacidos de madres sanas, y el grupo de casos fueron neonatos de madres hipotiroideas tratadas con tiroxina. Su análisis dio lugar a una media de pesos al nacimiento en el grupo de casos significativamente menor que la media de pesos del grupo control ( $p < 0.001$ ). A partir de esta diferencia de pesos al nacer denotan un relativo retraso del crecimiento fetal en el grupo de casos.

### Hipo- e hipertiroxinemia

Ante un déficit de yodo en los folículos tiroideos, éste se utiliza para la síntesis y la secreción de T3, en detrimento de la síntesis y la secreción de T4, ya que la T3 sólo requiere 3 átomos de yodo mientras que cada molécula de T4 necesita 4 átomos. Por esta razón, la síntesis hormonal de T4 disminuye y aumenta la de T3, lo que conlleva a una *hipotiroxinemia materna*<sup>67</sup>. Este trastorno tiroideo ha sido relacionado por algunos autores con un efecto negativo en el neurodesarrollo del niño/a<sup>77,78</sup>, mientras que otros no han observado asociación con resultados reproductivos adversos<sup>43</sup>.

Cuando los niveles de T4L se encuentran por encima del considerado rango normal, se denomina *hipertiroxinemia*, en este caso hipertiroxinemia transitoria gesta-

cional. Este tipo de alteración se ha relacionado con mayor riesgo de aborto espontáneo<sup>79</sup>, por lo que puede resultar perjudicial para el desarrollo embrionario.

### Causas de los trastornos tiroideos durante el embarazo

Entre las razones que pueden llegar a producir una alteración tiroidea durante la gestación encontramos, por un lado, la carencia relativa de yodo en la dieta y, por otro, los trastornos de carácter autoinmune que pueden darse incluso en poblaciones con una ingesta de yodo adecuada<sup>80</sup>.

Si el aporte de yodo al organismo de la embarazada es insuficiente, aparecerá una disminución del yoduro circulante. Ante esto, una glándula tiroidea normal reaccionará poniendo en marcha inmediatamente numerosos mecanismos de autorregulación tiroidea<sup>12</sup>. En algunos casos, una deficiencia de yodo, sobre todo en el primer trimestre de gestación, podría ocasionar que la glándula tiroidea no sea capaz de sintetizar la cantidad de hormonas tiroideas necesaria para la madre y para el feto. Durante la segunda mitad, cuando el tiroides del feto comienza a secretar sus propias hormonas yodadas, no se interrumpe el aporte materno, de forma que sigue participando en un 20-50%.

A nivel fetal, un déficit de yodo en su tiroides puede ocasionar alteración en su función tiroidea, lo que podría repercutir en el desarrollo del SNC, así como en el crecimiento y la maduración ósea<sup>81</sup>.

Frecuentemente, al hipotiroidismo gestacional se le atribuye un origen autoinmune. La determinación de anticuerpos tiroperoxidasa (Ac-TPO) en suero indica la existencia de autoinmunidad contra el propio tiroides (anticuerpos antitiroideos), lo que supone un importante riesgo de desarrollar este tipo de disfunción tiroidea<sup>82</sup>. Además, la presencia de estos anticuerpos Ac-TPO en la mujer embarazada, independiente de su función tiroidea, indica un mayor riesgo de aborto y parto prematuro. La tasa de aborto espontáneo es el doble en las mujeres seropositivas que en las seronegativas. Por este motivo, muchos expertos reflexionan sobre la utilidad de determinar estos anticuerpos en las gestantes, para así poder prevenir posibles complicaciones obstétricas<sup>6</sup>.

Haddow et al.<sup>1</sup> observaron en su estudio que el 77% de embarazadas hipotiroideas tenían anticuerpos TPO, llegando a la conclusión de que la causa más frecuente de hipotiroidismo en gestantes era la tiroiditis autoinmune.

Un resultado similar fue el encontrado por Männistö et al.<sup>75</sup> en un estudio prospectivo con una cohorte finlandesa de 9247 embarazadas, población en la que prácticamente no existe yododeficiencia y en el que observa que el 80% de mujeres con niveles altos de TSH, en el primer trimestre de embarazo, poseen anticuerpos anti-tiroideos. A partir de los datos obtenidos concluyen que el hipotiroidismo subclínico junto a Ac-TPO positivo podría ser un factor de riesgo de muerte perinatal, y no de parto pretérmino. En cambio, el estatus de hormonas tiroideas no se ve asociado a este resultado. Tampoco observan relación significativa entre los anticuerpos TPO y el bajo peso al nacer ajustado por la edad gestacional, en cambio, sí que aparecen relacionados los anticuerpos TPO en la madre con una mayor tasa de neonatos GEG (grande para la edad gestacional).

Otro estudio en el que se calcula la prevalencia de embarazadas portadoras de Ac-TPO en el primer trimestre de gestación es el que Casey et al.<sup>43</sup> realizan sobre 17298 embarazadas, encontrando que es del 5% en las que poseen niveles normales de TSH y de T4L, y del 4% en las que poseen hipotiroxinemia. Esta prevalencia se ve significativamente incrementada, hasta el 31%, en el grupo de embarazadas con hipotiroidismo subclínico.

## 2.10. Relación del estatus nutricional de yodo y disfunciones tiroideas maternas, con el peso al nacer y riesgo de prematuridad

---

La capacidad de la madre para cubrir las necesidades del desarrollo fetal, además de estar relacionada con su estado nutricional, depende de su estado de salud físico y emocional, así como de sus comportamientos y hábitos con repercusión en su salud antes y durante el embarazo, por ejemplo, el consumo de tabaco, alcohol o drogas. Todos estos factores influirán de manera directa en el crecimiento fetal y en la

maduración de las funciones. Cualquier influencia adversa sobre este proceso puede tener consecuencias importantes sobre el resultado del embarazo.

Las hormonas tiroideas maternas, entre otras, intervienen en el crecimiento fetal temprano y en su desarrollo, antes de que comience la actividad tiroidea fetal. Tanto estudios clínicos como experimentales indican que la biodisponibilidad intrauterina de hormonas tiroideas es parte responsable de la regulación del crecimiento fetal y del correcto desarrollo de los tejidos<sup>83</sup>.

Son varios los mecanismos que pueden explicar la relación entre las hormonas tiroideas y el crecimiento fetal, aunque no son las únicas hormonas implicadas. Las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento del feto por medio de acciones anabólicas sobre el metabolismo fetal. Regulan el metabolismo oxidativo y el consumo de glucosa, por tanto, regulan la disponibilidad de energía para el crecimiento celular<sup>83</sup>. En parte, las acciones estimulantes de las hormonas tiroideas y de la insulina en el crecimiento están mediadas por los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, *insulin-like growth factors*), que tienen efectos anabólicos similares en el metabolismo fetal<sup>84</sup>. Existe una relación compleja entre el eje hormona del crecimiento-IGF, y el eje hipotálamo-pituitaria-tiroides. Las hormonas tiroideas pueden modificar los niveles plasmáticos de IGF-1, acción que puede estar mediada por la hormona del crecimiento<sup>85</sup>. Todas estas hormonas actúan como sensores de la nutrición, al hacer corresponder la velocidad de crecimiento fetal con la disponibilidad intrauterina de nutrientes<sup>84</sup>.

El *peso al nacimiento* es una de las medidas más sensibles, y más importantes, que permiten valorar la salud de los recién nacidos, dada la asociación que existe entre el peso al nacimiento y la morbilidad/mortalidad neonatal e infantil. El peso al nacimiento siempre tiene que ser considerado en función de la edad gestacional, ya que puede darse como consecuencia de haber sufrido un retraso del crecimiento intrauterino, de un parto pretérmino, es decir, antes de cumplir 37 semanas de gestación, o de la combinación de ambas circunstancias.

Son varios los estudios que analizan la asociación entre disfunciones tiroideas durante la gestación, y prematuridad y/o bajo peso al nacer. Sin embargo, los resultados son dispares, ya que mientras algunos autores no encuentran asociación entre alteraciones tiroideas y las variables parto pretérmino/prematuridad y/o bajo peso al nacer<sup>18,76,86</sup>, otros sí que observan asociación<sup>21,87,88</sup>.



Álvarez-Pedrerol recoge en un estudio realizado sobre una población de 557 embarazadas de Sabadell, la hipótesis de la asociación entre el nivel de yodo y de hormonas tiroideas en las gestantes, con el peso de los hijos al nacer<sup>89</sup>. Entre los resultados cabe destacar que para aquellas embarazadas con valor de yoduria entre 100 y 149 µg/L existe un menor riesgo de bajo peso que con yodurias menores a 50 µg/L. Otro de los resultados destacables, pero sólo en una submuestra de la población estudiada (n=239) es que, valores altos de TSH aumentan el riesgo de tener un hijo/a con bajo peso al nacer ( $p < 0,05$ ). No encuentran asociación entre valores bajos de T4L y altos de TSH, con el peso al nacer.

En los trabajos de Casey et al. hay que resaltar la numerosa muestra poblacional. En su estudio dedicado al hipotiroidismo subclínico en gestantes<sup>19</sup> se observó asociación con la variable parto pretérmino, mientras que no se vieron diferencias con el peso del recién nacido. En cambio, ni Männistö ni Meenakshi<sup>75,76</sup> comparten estos resultados, no encontrando asociación con ninguna de estas dos variables. Los resultados de otros estudios de Casey et al. referidos al hipertiroidismo subclínico<sup>42</sup> y a la hipotiroxinemia aislada<sup>43</sup> no revelan asociación ni con prematuridad ni con bajo peso al nacer.

En cambio, hay tres importantes estudios que, paradójicamente, encuentran una relación inversa entre los niveles maternos de T4L y el peso del recién nacido<sup>21,87,88</sup>. (Anexo 1)

## 2.11. El proyecto infancia y Medio Ambiente (INMA)

---

Se trata de un estudio multicéntrico llevado a cabo en diferentes poblaciones españolas, inmerso en la Red Temática de Investigación INMA (Infancia y Medioambiente), financiada por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad).

El conjunto del proyecto INMA se compone de 7 cohortes: Flix-Ribera d'Ebre, Granada, Menorca, Valencia, Sabadell, Asturias y Gipuzkoa. Las tres primeras son anteriores a la Red INMA, y las otras cuatro se crearon *de novo*, siguiendo un protocolo común<sup>65,66,90</sup>. La población de estudio incluye embarazadas residentes en cada una de

las áreas nombradas anteriormente, y sus hijos, consiguiendo una muestra total cercana a las 4000 mujeres.

La Red INMA, compuesta por las cohortes de Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia, nació en el 2003 con el objetivo principal de estudiar el efecto de la exposición a los contaminantes ambientales más importantes en el aire, en el agua y en los alimentos, así como el papel de la dieta durante el embarazo y los primeros años de vida, sobre la salud y el desarrollo fetal e infantil. Estas cuatro cohortes son la base poblacional de esta tesis.

El estudio de estas cohortes se divide en dos fases, una primera fase en la que se sigue a la población de estudio desde el momento del reclutamiento, entre las semanas 10 y 13 de gestación, hasta el momento del parto, y una segunda fase de seguimiento del niño/a, con visitas seriadas hasta sus 4 años de edad.

A aquellas mujeres que, identificadas por el personal del equipo, cumplían los criterios de inclusión, se les informaba verbalmente y por escrito sobre los objetivos del estudio y sobre las pruebas que se les realizarían al ser participantes del proyecto. Todas las gestantes que, tras recibir la información, aceptaban participar en el estudio, firmaban un consentimiento informado. Una vez nació el niño/a se solicitaba a ambos padres otro consentimiento específico para la participación de su hijo/a dentro del proyecto.

A través de la página web del estudio ([www.proyectoinma.org](http://www.proyectoinma.org)) se establece la comunicación de documentos y de boletines periódicos, la divulgación de los resultados y la interacción con las familias participantes.

### 3. HIPÓTESIS

1. Los recién nacidos de embarazadas con un déficit de yodo leve o moderado durante la primera mitad de la gestación, presentan mayor riesgo de prematuridad y alteraciones del crecimiento fetal.
2. Las gestantes que desarrollan una alteración tiroidea subclínica en la primera mitad del embarazo, presentan un mayor riesgo de tener un recién nacido pretérmino y/o PEG.

### 4. OBJETIVOS

#### OBJETIVOS GENERALES:

1. Describir los niveles de yodo de la población de embarazadas del Proyecto INMA (cohortes de Asturias, Gipuzkoa, Sabadell y Valencia), adquirido a través de la alimentación, la sal yodada y la toma de suplementos farmacológicos con yodo.
2. Evaluar el efecto de la ingesta de yodo durante el embarazo sobre el crecimiento fetal y el riesgo de prematuridad.
3. Analizar la relación entre disfunciones tiroideas maternas detectadas en la primera mitad del embarazo, midiendo los niveles de TSH y T4L, y el crecimiento fetal y el riesgo de prematuridad.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Estimar la ingesta media diaria de yodo, procedente de la dieta, del consumo de sal yodada, y de suplementos vitamínico-minerales, en una muestra de embarazadas, mediante un Cuestionario de Frecuencia Alimentaria (CFA) validado, en las semanas 12 y 32 de gestación.
2. Estimar la concentración media de yodo en orina (yoduria) en la primera mitad del embarazo.
3. Determinar la frecuencia de disfunción tiroidea materna en la población de gestantes estudiadas.
4. Estudiar la relación entre los niveles de ingesta de yodo durante el embarazo y las yodurias, con el peso medio al nacimiento y el crecimiento fetal (PEG, GEG).
5. Estudiar la relación entre los niveles de TSH y T4L maternos en la primera mitad del embarazo, con el peso medio al nacimiento y el crecimiento fetal.
6. Estimar la asociación de los niveles de TSH y T4L maternos, en la primera mitad de la gestación, y el riesgo de prematuridad.

## 5. METODOLOGÍA GENERAL

### 5.1. DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Se trata de un estudio multicéntrico de base poblacional llevado a cabo en 7 cohortes: Flix-Ribera d'Ebre, Granada, Menorca, Valencia, Sabadell, Asturias y Gipuzkoa. Las cuatro últimas cohortes fueron las más recientes, se crearon siguiendo un protocolo común <sup>65,66,90</sup>, y son la base poblacional de esta tesis.



**Figura 4: Localización geográfica de las siete cohortes del Proyecto INMA.**

La Red INMA nació en el año 2003 con el objetivo principal de estudiar el efecto de la exposición a los contaminantes ambientales más importantes en el aire, el agua y los alimentos, así como el papel de la dieta durante el embarazo y los primeros años de vida, sobre la salud y el desarrollo fetal e infantil.

Desde noviembre de 2003 a febrero de 2008 se reclutaron 2644 embarazadas. Tras excluir los casos de pérdidas de seguimiento durante el embarazo, abortos, muertes fetales y neonatales, y pérdidas de seguimiento postnatales ocurridos, quedaron 2506 mujeres informadas específicamente para el estudio del yodo. Concretamente, la población de estudio de esta tesis la constituyen 2170 embarazadas pertenecientes a las cohortes de Valencia, Sabadell, Asturias, y Gipuzkoa.

Este reclutamiento de las mujeres, realizado por muestreo consecutivo, tuvo lugar durante la primera visita prenatal en el hospital público de referencia o en el centro de salud de la zona, y en cada cohorte se realizó en un periodo de tiempo distinto. El grado de aceptación en las cohortes *de novo* fue el siguiente: 54% en Valencia, 60% en Sabadell, 45% en Asturias y 68% en Gipuzkoa.

**Tabla 2: Distribución de la población de estudio en las cuatro cohortes.**

Áreas de estudio	Años de inclusión	Mujeres embarazadas	Recién nacidos
Valencia	2004-2005	855	787
Sabadell	2004-2007	657	622
Asturias	2004-2007	494	485
Gipuzkoa	2006-2008	638	612

El estudio de estas cohortes se divide en dos fases, una primera fase en la que se sigue a la población de estudio desde el momento del reclutamiento, entre las semanas 10 y 13 de gestación, hasta el momento del parto, y una fase segunda fase de seguimiento del niño/a, con visitas seriadas hasta sus 4 años de edad.

Se propuso la participación a todas aquellas mujeres que cumplían los criterios de inclusión del estudio<sup>65,66,90</sup>:

- haber cumplido los 16 años de edad,
- presentar embarazo único (no gemelar),
- no haberse sometido a reproducción asistida,
- no estar embarazada de más de 13 semanas,
- pertenecer al área sanitaria correspondiente a la zona de estudio,
- tener planeado realizar el seguimiento del embarazo y el parto en el hospital de referencia para el área de estudio, y
- no tener ningún impedimento para la comunicación.

A aquellas gestantes que, identificadas por el personal del equipo, cumplían los criterios de inclusión, se les informaba verbalmente y por escrito sobre los objetivos del estudio y sobre las pruebas que se les realizarían al ser participantes del proyecto. Todas las que, tras recibir la información, aceptaban participar en el estudio, firmaban un consentimiento informado. Una vez nacía el niño/a se solicitaba a ambos padres otro consentimiento específico para la participación de su hijo/a dentro del proyecto.

Tanto el protocolo del estudio como el subproyecto específico sobre el yodo nutricional, fueron aprobados por el Comité Ético del Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona y por los comités éticos de los diferentes hospitales involucrados en el estudio.

Todos los datos recogidos fueron tratados de manera confidencial por el personal investigador. Cada una de las mujeres incluídas en el proyecto se nombraba con la letra M (madre) acompañada del número correspondiente a su orden de inclusión. Y al hijo/a de cada una de las mujeres de la cohorte se le denominaba de la misma manera, cambiando la M por una N (niño/a), seguida del número de identificación de la madre.

Concretamente, el área de estudio para la **cohorte de Valencia** comprende 34 municipios de la provincia de Valencia, más una zona de la propia ciudad. La población total del área de estudio es de 288.580 habitantes, distribuidos en diferentes áreas (urbana, metropolitana, semi-urbana y rural). El periodo de reclutamiento se inició con un estudio piloto (n=20 embarazadas) en octubre de 2003 para evaluar el buen funcionamiento de todos los procedimientos. Tras las modificaciones pertinentes del protocolo del proyecto se continuó el reclutamiento definitivo para el estudio, con las embarazadas que acudieron de forma consecutiva a consultas desde febrero de 2004 hasta junio de 2005.

Las gestantes pertenecientes a la **cohorte de Sabadell** comenzaron su reclutamiento en el estudio con la primera visita al Hospital de Sabadell (Corporació Sanitària Parc Taulí), hospital de referencia de esta cohorte, donde fueron invitadas a participar en el estudio.

La **cohorte de Asturias** pertenece al área sanitaria III, que engloba los concejos de Avilés, Corvera, Castrillón, Gozón, Cudillero, Pravia, Muros de Nalón, y Soto del Barco con cabecera en el Hospital San Agustín de Avilés.

El ámbito geográfico del estudio de la **cohorte de Gipuzkoa** viene definido por la población de referencia del Hospital de Zumárraga que incluye los municipios del Goierri y del Alto y Medio Urola.

El estudio específico sobre la ingesta de yodo dentro de las cohortes se planteó de forma retrospectiva en Junio de 2006, una vez habían dado a luz todas las embarazadas reclutadas. Para la utilización de las muestras biológicas recogidas y almacenadas, se requirió un nuevo consentimiento específico a aquellas madres que seguían participando en la cohorte en aquel momento.

De las 2644 embarazadas reclutadas inicialmente, tras excluir los casos de pérdidas de seguimiento durante el embarazo, abortos, muertes fetales y neonatales, y pérdidas de seguimiento postnatales ocurridos, quedaron 2506 mujeres informadas específicamente para el estudio del yodo.

Para conocer el nivel de yodo de las gestantes de nuestro estudio, hemos analizado la concentración de yodo en orina y hemos realizado cuestionarios de frecuencia alimentaria (CFA), al final del primer trimestre de embarazo. (Anexo 2)

En aquellas mujeres en las que se observó de forma retrospectiva una anomalía manifiesta en las determinaciones de hormonas tiroideas, se remitió para su valoración al Servicio de Endocrinología del hospital. Los resultados referentes a las estimaciones de las ingestas de yodo se pusieron en conocimiento de los responsables de las Administraciones Sanitarias para apoyar las campañas de promoción y prevención primaria.

## 5.2. VARIABLES DE ESTUDIO

---

### Estatus de yodo

Para conocer el nivel de yodo de las gestantes de nuestro estudio se emplearon dos métodos. Uno de ellos fue la medición de la yoduria, es decir, la concentración de yodo en orina, a partir de una muestra de orina recogida antes de la semana 24 de gestación. Este biomarcador funciona como indicador de la ingesta reciente de este micronutriente. El otro método empleado fue la realización de cuestionarios de frecuencia alimentaria al final del primer trimestre, permitiendo obtener así una estima-



ción de la ingesta de yodo más a largo plazo, concretamente desde un mes antes de la gestación hasta el tercer mes de embarazo<sup>91-93</sup>.

### **Función tiroidea**

Para poder analizar los niveles de TSH y T4L de las gestantes se tomaron muestras de suero antes de la semana 24 de embarazo. Se recogieron un total de 2178 muestras. Las técnicas analíticas están descritas en el segundo artículo.

El estatus o función tiroidea maternos se definió en función de la distribución de percentiles:

<b>ESTATUS TIROIDEO</b>	<b>TSH</b>	<b>T4L</b>
<i>Eutiroideo</i>	<i>Entre p5 y p95</i>	<i>Entre p5 y p95</i>
Hipotiroxinemia	Normal	< p5
Hipotiroidismo	> p95	Normal, o < p5
Hipertiroxinemia	Normal	> p95
Hipertiroidismo	< p5	Normal, o > p95

Según ésta clasificación, había 8 casos que no corresponderían a ninguna de las situaciones contempladas, por lo que fueron excluidos, quedando finalmente 2170 embarazadas como población de estudio.

### **Resultados reproductivos**

Definimos PEG (pequeño para la edad gestacional), cuando el peso del recién nacido es inferior al percentil 10, y como GEG (grande para la edad gestacional), en caso de que el peso al nacimiento sea superior al percentil 90, según tablas poblacionales estándares.

Se consideró *prematuridad* cuando el nacimiento se producía antes de la semana 37 de gestación.

El peso al nacimiento fue medido en gramos, como una variable continua y estandarizada por edad gestacional, género y cohorte.

Las variables PEG y GEG se utilizaron cuando el peso al nacimiento estaba por debajo del percentil 10 y por encima del percentil 90, respectivamente.

### Covariables

Las características sociodemográficas de la población de estudio se recogieron mediante entrevista personal en el primer y tercer trimestres. Estas variables fueron: edad de la madre, clase social, estado civil, país de origen, zona de residencia, nivel educativo, consumo de tabaco, paridad, consumo de medicamentos, medidas antropométricas de los padres, y situación laboral de la madre. Otras variables contempladas fueron la estación del año en el momento del parto, y el género del recién nacido.

Las complicaciones obstétricas sucedidas durante el embarazo, como por ejemplo hipertensión o diabetes gestacional, fueron recogidas bien mediante cuestionarios, o bien mediante los datos registrados en las historias clínicas. (Anexo 3)

## 5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos detallados pueden consultarse en cada uno de los artículos que componen esta tesis. Los programas informáticos STATA (v.9) y R 2.15.3 fueron utilizados para realizar los análisis del primer y segundo artículo, respectivamente.

<b>Artículo 1:</b> Murcia M, Rebagliato M, Espada, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedrerol M, López-Espinosa MJ, <b>León G</b> , Iñiguez C, Basterrechea M, Guxens M, Lertxundi A, Perales A, Ballester F, Sunyer J. <i>Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain.</i> J Epidemiol Community Health 2010; 64: 1094-1099.	
<b>Objetivos</b>	<b>Análisis estadísticos</b>
Contrastar las variables de estudio por cohorte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <math>\chi^2</math></li> <li>➤ ANOVA</li> <li>➤ Test de igualdad de las medianas</li> <li>➤ Test de Kruskal-Wallis</li> </ul>
Evaluar el grado de asociación entre la CIU y las variables de ingesta de yodo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modelo de regresión lineal múltiple censurada (tobit)</li> </ul>

<p><b>Artículo 2: León G, Murcia M, Rebagliato M, Alvarez-Pedreros M, Castilla AM, Basterrechea M, Iñiguez C, Fernández Somoano A, Blarduni E, Foradada CM, Tardón A, Vioque J. <i>Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2015; 29(2):113-122.</i></b></p>	
Objetivos	Análisis estadísticos
Contrastar variables de estudio por cohorte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <math>\chi^2</math></li> <li>➤ ANOVA</li> <li>➤ Test de Kruskal-Wallis</li> </ul>
Comparar entre grupos las variables peso al nacer, parto pretérmino y el riesgo de PEG y de GEG.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <math>\chi^2</math></li> <li>➤ ANOVA</li> </ul>
Detectar diferencias pareadas entre grupos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pruebas post hoc de Tukey</li> </ul>
Evaluar la asociación entre las variables explicativas y el peso al nacer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Regresión lineal</li> </ul>
Evaluar la asociación entre las variables explicativas y el riesgo de parto pretérmino.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Regresión logística binomial</li> </ul>
Evaluar la asociación entre las variables explicativas y el riesgo de PEG y GEG.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Regresión logística multinomial</li> </ul>
Evaluar la heterogeneidad de las cohortes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Análisis estratificado por cohorte y meta-análisis</li> </ul>
Evaluar la linealidad de la relación entre las variables explicativas y peso al nacer.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Modelos aditivos generalizados</li> </ul>



## 6. RESULTADOS

### ARTÍCULO 1

*Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain.*

Murcia M, Rebagliato M, Espada, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedrerol M, López-Espinosa MJ, León G, Iñiguez C, Basterrechea M, Guxens M, Lertxundi A, Perales A, Ballester F, Sunyer J.

Journal of Epidemiology & Community Health 2010; 64: 1094-1099.



## Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain

M Murcia,<sup>1,2</sup> M Rebagliato,<sup>1,3</sup> M Espada,<sup>4</sup> J Vioque,<sup>1,5</sup> L Santa Marina,<sup>1,6</sup>  
M Alvarez-Pedrerol,<sup>1,7</sup> M-J Lopez-Espinosa,<sup>1,2,8</sup> G León,<sup>5</sup> C Íñiguez,<sup>1,2</sup>  
M Basterrechea,<sup>1,6</sup> M Guxens,<sup>1,7</sup> A Lertxundi,<sup>1,6</sup> A Perales,<sup>9</sup> F Ballester,<sup>1,2</sup>  
J Sunyer,<sup>1,7</sup> on behalf of the INMA Study Group

<sup>1</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Centre for Public Health Research (CSISP), Conselleria de Sanidad, Valencia, Spain

<sup>3</sup>Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Clinical Chemistry Unity, Public Health Laboratory of Bilbao, Bilbao, Spain

<sup>5</sup>Department of Public Health, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Spain

<sup>6</sup>Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa, San Sebastián, Spain

<sup>7</sup>Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Municipal Institute of Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Laboratory of Medical Investigations, San Cecilio University Hospital, University of Granada, Granada, Spain

<sup>9</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, La Fe University Hospital, Valencia, Spain

### Correspondence to

Mario Murcia Hinarejos, Unit of Environment and Health, Centre for Public Health Research (CSISP), Avda Catalunya 21, 46020 Valencia, Spain; murcia\_mar@gva.es

Accepted 8 November 2009  
Published Online First  
11 December 2009

### ABSTRACT

**Background** Monitoring iodine status during pregnancy is essential to prevent iodine-related disorders. The objectives of this study are to estimate iodine intake and excretion, to assess their association and to evaluate the compliance of the recommendations in a multicentre cohort of pregnant women.

**Methods** Cross-sectional data on maternal iodine nutritional status, compiled between weeks 8 and 22 of gestation in three Spanish areas (Valencia, Gipuzkoa and Sabadell), were analysed. Information on iodine intake from diet, salt and supplements was estimated through questionnaires. Spot urine samples were analysed for urinary iodine concentration (UIC). Tobit regression analysis was used to assess the association between iodine intake and UIC.

**Results** 1522 women were included in the study. Median UIC was 134 (IQR 80–218) µg/l in Valencia, 168 (IQR 108–272) µg/l in Gipuzkoa and 94 (IQR 57–151) µg/l in Sabadell. 48.9% of Valencian women consumed iodine supplements, 93.3% in Gipuzkoa and 11.0% in Sabadell. Prevalence of iodised salt consumption was 50.5% in the whole sample. UIC was associated with intake of supplements, iodised salt, dietary iodine and water. UIC levels were lower than expected according to the estimated iodine intake.

**Conclusion** Median UIC reflected iodine deficiency according to WHO reference levels, except in Gipuzkoa where supplements are widely consumed. It is necessary to strengthen iodised salt consumption since it is already far from the objective proposed of coverage of 90% of households. More data would be valuable to assess the correspondence between iodine intake and excretion during pregnancy.

Iodine is an essential micronutrient required for the synthesis of thyroid hormones, which regulate many enzymatic and metabolic processes in the organism. The requirements of thyroid hormones are increased during pregnancy, mainly during the first half of gestation, when the fetus is completely dependent on maternal transference of thyroid hormones for optimal brain development.<sup>1</sup> An increment of about 50% of thyroid hormone production is required to face the metabolic changes associated with pregnancy—that is, incremented requirements from the mother, transference to the fetus and a supposed increase in the renal clearance of iodine.<sup>2,3</sup>

Monitoring iodine status in the population is essential to prevent iodine deficiency disorders

(IDD), especially in vulnerable groups like pregnant and lactating women and young children.<sup>4–6</sup> However, there is also an increasing concern about the importance of monitoring the risk of thyroid disease due to an excessive consumption of iodine, which has been associated with iodine-induced hyperthyroidism<sup>7</sup> and a higher prevalence of subclinical and even overt hypothyroidism.<sup>8,9</sup>

Spain was considered an iodine-deficient country until 1993.<sup>10</sup> More recently, Spain was classified as an iodine-sufficient country, although in a borderline situation, and underlining the absence of national representative data.<sup>6</sup> Recent Spanish studies in pregnant women have shown iodine deficiency in some areas, according to the new WHO recommendations.<sup>11–15</sup> Nevertheless, uncertainty still remains in most regions of Spain, mainly due to lack of a nationwide monitoring system and the great variability observed among regions in iodised salt coverage and implementation of supplementation programmes.<sup>6</sup>

Recent results from our study group have shown that consumption of iodine supplements at a dose of  $\geq 200$  µg/day may be related to an increased risk of elevated thyroid-stimulating hormone, suggesting that the extra dose of iodine added by supplements might result in an iodine excess affecting thyroid function.<sup>16</sup> These findings raised the need of assessing the iodine nutritional status of pregnant women from the study areas and to ascertain whether they had an adequate iodine intake according to current recommendations.

WHO and the Food and Agriculture Organization of the United Nations<sup>17</sup> have established reference levels on iodine intake during pregnancy to cope with its increased requirements. The recommended nutrient intake by WHO/Food and Agriculture Organization, which is the amount that meets the needs of almost all healthy individuals in a group, has recently been increased from 200 to 250 µg/day. On the other hand, a total daily intake greater than 500 µg/day is not recommended as it theoretically may be associated with impaired thyroid function.<sup>18</sup> The recommended nutrient intake is intended to be used as a goal for the daily intake of iodine by individuals, but it is not recommended when comparing groups.<sup>19,20</sup> To study adequacy for group estimates of nutrient intake, the use of the estimated average requirement (EAR) as a cut-off point has been proposed, which is the daily iodine intake that meets the requirement of half of the healthy individuals in a particular life stage.<sup>19–21</sup>

Surveillance through estimate of dietary iodine intake may, however, be a difficult task due to the lack of cost-efficient and valid instruments, and because iodine from diet and from iodised salt and supplement use must be taken into account. This has led to the establishment of median urinary iodine concentration (UIC) as the main impact indicator of iodine status in populations.<sup>22</sup> In the general population, a median UIC ranging from 100 to 199 µg/l is considered to indicate an adequate iodine intake.<sup>22</sup> Since the requirement for iodine is increased during pregnancy, new WHO/Unicef recommendations state a median UIC from 150 to 250 µg/l as an adequate iodine intake during pregnancy.<sup>22</sup>

In this article, we describe the variability in the iodine nutritional status, as measured by UIC levels and by iodine intake estimates from diet, iodised salt and supplements, among population-based samples of pregnant women from three Spanish areas with different supplementation practices. We also evaluate the level of compliance of the current WHO and Institute of Medicine recommendations for pregnant women, applied over UIC and over iodine intake. Finally, we assessed the association of iodine intake estimates with UIC during pregnancy.

## METHODS

### Population

The INMA—Infancia y Medio Ambiente (Environment and Childhood)—project is a multicentre prospective mother and child cohort study that aims to evaluate the impact of exposures to most prevalent environmental pollutants, and the role of diet on foetal and infant growth, health and development.<sup>25</sup> We analysed cross-sectional data on maternal iodine nutritional status from three cohorts—Valencia, Gipuzkoa (Basque Country) and Sabadell (Catalonia)—of pregnant women, recruited at their first routine specialised antenatal care visit in the main public hospital or health centre of reference. A total of 855 pregnant women agreed to participate in Valencia (February 2004–June 2005), 640 in Gipuzkoa (April 2006–January 2008) and 657 in Sabadell (July 2004–July 2006). For this study, we included only women with complete information on iodine intake from diet and supplements, with measured UIC between weeks 8 and 22 of gestation, and without previously diagnosed thyroid pathology (total subsample: 1522; 655 from Valencia, 585 from Gipuzkoa and 282 from Sabadell). The study was approved by the ethical committees of the centres involved in the study. All women participating in the study signed informed consent.

### Study variables

General characteristics and obstetric history of pregnant women were obtained through questionnaires administered by personal interview.

Usual dietary intake was assessed using a 100-item, semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ). The FFQ was an adapted version of the Willett questionnaire,<sup>24</sup> and had been previously used and validated using four 1-week diet records among adults in Valencia.<sup>25</sup> Pregnant women were asked how often, on average, they had consumed each type of item since their last menstrual period until the time of the interview. Iodine content of the food items was primarily obtained from food composition tables from the US Department of Agriculture<sup>26</sup> and adapted according to food composition information from the UK<sup>27</sup> and Spain.<sup>28</sup> In those women who reported the use of iodised salt, its added iodine content was taken into account in the specific FFQ item on “pinches of salt” usually added at the table to raw and cooked foods. A pinch of salt was estimated as

0.4 g. Since table salt is iodised in Spain at 60 mg of iodine per kilogram, 0.4 g of salt would be equivalent to 24 µg of iodine per pinch of salt. Furthermore, the same amount (24 µg of iodine) was assumed to be added per portion of a predetermined list of 20 cooked food items, according to usual food cooking practices. Daily iodine intake from foods and foods plus salt was adjusted for total energy intake by the residual method.<sup>29</sup> Information on brand name, dose and timing of consumption of specific potassium iodide supplements and/or vitamin/mineral preparations containing iodine was obtained by a structured questionnaire. Total iodine intake was categorised according to the estimated average requirement (EAR=160 µg/day) and the threshold not recommended by WHO to be exceeded (500 µg/day) as follows: inadequate or insufficient intake (<EAR=160 µg/day), adequate intake (160–500 µg/day) and excessive intake (>500 µg/day). Given the expected opposite relationship between UIC and total urine excretion, daily water intake estimate from foods and beverages was also accounted for in the analyses.<sup>30 31</sup>

Fasting spot urine samples were obtained in Valencia, while in Sabadell and Gipuzkoa urine samples were mostly non-fasting. Samples were stored at –20°C until delivery to the reference laboratory (Normative Public Health Laboratory of Bilbao, Basque Country). Laboratory analytic methods and quality control procedures are described elsewhere.<sup>32</sup> Briefly, iodine concentrations were measured in a spot urine sample by a paired-ion reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and a silver working electrode.

Median UIC was compared with the current WHO recommended range (150–249 µg/l).<sup>22</sup> This recommendation has based its lower value (150 µg/l) on the recommended nutrient intake of 250 µg/day. Assuming that 90% of iodine intake is excreted in the urine during pregnancy, and that the average volume of urine is 1.5 l/day, of the 250 µg/day of iodine ingested, 225 µg would be excreted in urine at a concentration of 150 µg/l.<sup>18</sup>

### Statistical analysis

Descriptive statistics of maternal characteristics and iodine-related variables—iodine intake from diet, iodised salt and supplements, and UIC—were performed for the three areas.  $\chi^2$ , ANOVA, equality-of-medians and Kruskal–Wallis tests were used to contrast study variables by area.

Finally, we performed a multivariate model to evaluate the degree of association between UIC and iodine intake variables. UIC distribution was right skewed, so levels were transformed using natural logarithm. Due to the presence of quantification limits in the determination of UIC, tobit regression for censored data was used because it provides maximum likelihood estimations of the coefficients in presence of quantification limits in the dependent variable.<sup>33</sup> Iodine intake variables were forced into the model; other variables were included if the likelihood ratio test had a level of significance at  $p < 0.1$ . We included interaction terms between study variables and area to contrast if a common regression coefficient could summarise the relationships. No significant interactions were found (likelihood ratio test with  $p > 0.05$  in all cases), so both stratified and joint analyses are shown. Statistical analysis was carried out using Stata statistical package version 9.0 (Stata Corp).

## RESULTS

Several characteristics of pregnant women were significantly different by geographic area. Pregnant women from Valencia were younger (mean age 30.2 vs 31.6 years in Gipuzkoa and 31.1 years in Sabadell). Median gestational age at urinary iodine



## Research report

**Table 1** Characteristics of pregnant women from each geographic area

Maternal characteristics	Valencia	Gipuzkoa	Sabadell	p*
Age (years), mean (SD)	30.2 (4.5)	31.6 (3.7)	31.1 (4.2)	<0.001
Pre-pregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	22.7 (20.7–25.6)	22.2 (20.7–24.3)	22.7 (21.1–25.5)	0.028
Gestational age at UI sampling (weeks), median (IQR)	12.4 (12.0–12.7)	13.6 (13.1–14.6)	13.3 (12.6–14.0)	<0.001
Educational level, n (%)				<0.001
<12 years	203 (31)	81 (14)	74 (26)	
12–14 years	291 (44)	211 (36)	111 (40)	
≥15 years	161 (25)	292 (50)	96 (34)	
Employment status, n (%)				<0.001
Unemployed	180 (27)	79 (14)	38 (13)	
Employed	475 (73)	501 (86)	244 (87)	
Country of origin, n (%)				<0.001
Spain	577 (88)	560 (96)	251 (89)	
Latin America	50 (8)	13 (2)	19 (7)	
Others	28 (4)	12 (2)	11 (4)	
Parity, n (%)				0.593
0	371 (57)	318 (54)	150 (56)	
1	235 (36)	231 (39)	104 (39)	
≥2	49 (7)	36 (6)	15 (6)	
Vomiting during the first trimester, n (%)				0.001
No	376 (57)	379 (65)	174 (62)	
Yes, ≤6 weeks	156 (24)	94 (16)	72 (26)	
Yes, >6 weeks and/or hospitalised	123 (19)	109 (19)	36 (13)	

INMA Study (Spain), 2004–2008.

\*p Value from the ANOVA test (age), Kruskal–Wallis test (BMI and gestational age) or  $\chi^2$  test (categorical variables) contrasting equal values by area.

BMI, body mass index; UI, urinary iodine.

sampling was 12.4 weeks in Valencia, 13.6 weeks in Gipuzkoa and 13.3 weeks in Sabadell. Women in Gipuzkoa also showed a higher educational level and a lower proportion of immigrants than women in the other areas (table 1).

Table 2 shows the distribution of urinary iodine concentration (UIC) and iodine intake variables in women from the three areas. The highest UIC was found in Gipuzkoa (median 168  $\mu\text{g/l}$ ) and the lowest (median 94  $\mu\text{g/l}$ ) in Sabadell. Of the pregnant women from the whole sample, 50.5% consumed iodised salt. Consumption of iodine supplements was observed in 49% of women from Valencia, 93% in Gipuzkoa and 11% in Sabadell. No differences were found in iodine intake from diet among areas (median intake 145  $\mu\text{g/day}$ ). Merging iodised salt and supplement consumption in iodine intake estimates led to great differences among areas: median total intake of iodine was 285  $\mu\text{g/day}$  in Valencia, 385  $\mu\text{g/day}$  in Gipuzkoa and 169  $\mu\text{g/day}$  in Sabadell.

The level of compliance with recent WHO recommendations about the distribution of UIC<sup>22</sup> was then evaluated (figure 1).

Median UIC (all cohorts) was within the new recommended range (150–250  $\mu\text{g/l}$ ) for pregnant women if, and only if, they took pharmacological supplements. Moreover, median UIC in women who did not take iodised salt nor supplements fell below 100  $\mu\text{g/l}$ .

If women were classified by their sources of iodine consumption, 59.0% of those whose only means of iodine intake was diet had an inadequate intake (<160  $\mu\text{g/day}$ ), according to the EAR. For women taking iodised salt, this percentage was reduced to 4.1%, and it was about zero when women took pharmacological supplements containing at least 100  $\mu\text{g}$  of elemental iodine (table 3). On the other hand, 18.3% of women taking iodised salt and supplements had a total iodine intake higher than 500  $\mu\text{g/day}$ , the amount recommended by WHO not to be exceeded.<sup>18</sup> Moreover, a daily consumption of supplements containing  $\geq 300$   $\mu\text{g}$  of iodine, combined with iodised salt, was related to a median UIC above the requirements (>250  $\mu\text{g/l}$ ).

Applying the theoretical ingestion/excretion factor referred to in Methods<sup>18</sup> to median UIC, the estimated median iodine intake

**Table 2** Iodine-related variables by geographic area

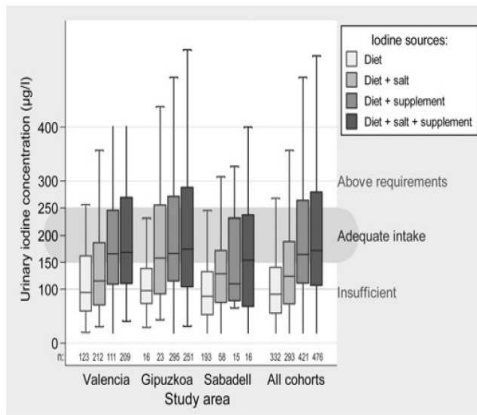
	Valencia		Gipuzkoa		Sabadell		All cohorts		p†
	n	Value*	n	Value*	n	Value*	n	Value*	
UIC ( $\mu\text{g/l}$ )	655	134 (80–218)	585	168 (108–272)	282	94 (57–151)	1522	137 (82–228)	<0.001
Iodised salt consumption	421	64.3%	274	46.8%	74	26.2%	769	50.5%	<0.001
Iodine intake from pharmacological supplements ( $\geq 100$ $\mu\text{g/day}$ )	320	48.9%	546	93.3%	31	11.0%	897	58.9%	<0.001
100–199 $\mu\text{g/day}$	273	41.7%	10	1.7%	13	4.6%	296	19.4%	
200–299 $\mu\text{g/day}$	7	1.1%	533	91.1%	17	6.0%	557	36.6%	
$\geq 300$ $\mu\text{g/day}$	40	6.1%	3	0.5%	1	0.4%	44	2.9%	
Iodine intake estimated from questionnaire ( $\mu\text{g/day}$ )									
Diet	655	144 (112–186)	585	145 (119–175)	282	146 (117–178)	1522	145 (116–181)	0.97
Diet and iodised salt	655	215 (162–268)	585	193 (142–252)	282	164 (125–227)	1522	200 (143–255)	<0.001
Diet, iodised salt and supplements	655	285 (203–374)	585	385 (330–440)	282	169 (128–249)	1522	316 (211–405)	<0.001

INMA Study (Spain), 2004–2008.

\*Median (IQR) for continuous variables, percentages for categorical variables.

†p Value from the equality-of-medians test (UIC),  $\chi^2$  test (categorical variables) or Kruskal–Wallis test (continuous iodine intake variables) contrasting equal values by area.

UIC, urinary iodine concentration.



**Figure 1** Urinary iodine concentration by iodine intake sources and study area. INMA Study (Spain), 2004–2008. The bottom and the top of the boxes represent the first (Q1) and the third (Q3) quartile, while the inner lines represent the median. The lines at the end of the whiskers represent the lowest (highest) datum still within 1.5\*(Q3–Q1) of the first (third) quartile. When these values were not available due to quantification limits, we omitted these lines.

in the whole sample would have been 228.3 µg/day (=137 µg/l × 1.5 l/day × 1/0.9 ingested/excreted), a lower value than that estimated by the FFQ plus supplementation (316 µg/day).

Table 4 shows the variables associated with UIC in the stratified and the joint multivariate analyses. Iodine intake from diet, iodised salt consumption and supplementary iodine intake were all independently associated with UIC in the joint model. Levels in Sabadell were 18.2% lower than in Valencia, not explained by the lower prevalence of iodised salt and supplement intake.

**DISCUSSION**

This study illustrates the iodine status of pregnant women from three geographical areas of Catalonia, Basque Country and Valencia in Spain, with different patterns concerning iodised salt consumption and different implementation of supplementation programmes. Prevalence of iodised salt consumption was 50.5% in the whole sample. In Gipuzkoa, almost all women consumed specific potassium iodide supplement as a part of an IDD prevention programme, and this was the only area that achieves WHO recommendations for UIC levels. Diet and iodised salt use

did not increase UIC enough to achieve the recommended range of 150–249 µg/l, and only women using iodine supplements reached the median UIC as recommended by WHO. However, pregnant women using iodised salt reached the recommended levels for general population (100–200 µg/l). The prevalence of inadequate iodine intake was low (<5%) in iodised salt consumers; however, they had a higher risk of excessive intake (>500 µg/day) when supplements were added (18%).

The UIC levels were lower than expected according to the estimated iodine intake. This pattern was also observed in a Danish monitoring programme,<sup>34</sup> noting that iodine from dietary supplements might not be completely absorbed. Some other alternative explanations can be suggested: levels of iodine intake from iodised salt could be overestimated by the FFQ; alternatively, lower levels in UIC could be motivated by use of morning samples that have been associated with lower UIC,<sup>35</sup> or by a sub-estimation of 24 h urine volume.<sup>31</sup>

UIC in Valencia and Gipuzkoa was higher than levels found in recent Spanish studies of pregnant women.<sup>11–15</sup> The Sabadell cohort, however, shares the situation of deficiency. Differences, in any case, are difficult to interpret since most reported studies do not specify the prevalence of iodised salt and supplementation. UIC levels in studies among pregnant women from other developed countries also show great variability, as reviewed by Zimmermann, with median values ranging from less than 33 to 254 µg/l.<sup>21</sup>

Few large series of pregnant women have reported iodine intake estimates from questionnaires. The Danish National Birth Cohort, using a similar methodology (estimates of iodine from diet plus iodised salt), reported similar levels of iodine intake than those observed in iodised salt consumers from our study.<sup>36</sup> The Norwegian Mother and Child Cohort Study, however, reported a much lower value (median 121 µg/day), but this estimate did not include the contribution of iodine-fortified salt.<sup>37,38</sup>

Higher iodine intake from the different sources was associated with higher UIC. Water intake, however, showed the opposite effect underlining the influence of hydration status when assessing UIC.<sup>31</sup> Higher UIC in Latin American than in Spanish women could be explained by some dietary iodine source not accounted for in the FFQ, and also by previous iodine store status or genetic factors.<sup>39</sup> UIC was not associated with gestational age, agreeing with most previous works.<sup>3</sup>

One of the main strengths of this study is the possibility of assessing the relative importance of iodine intake from different sources on UIC levels in a large population-based sample of pregnant women. On the other hand, some limitations of the study in measuring iodine intake may relate to dietary assessment method through questionnaires, starting from the measurement error in estimations from a FFQ<sup>40</sup> (choice of portion sizes and frequency of intake) and the limitations from food composition data due to the variability in iodine content of foods according to their origins.<sup>41</sup> In addition, iodised salt use could have been misclassified by some pregnant women not aware of the type of salt they consumed. Furthermore, sources of variability, such as degradation of iodine content, could lead to an imprecise estimation of the iodine amount provided by salt.<sup>42</sup> Last, some iodine sources remain unknown, as is the case of water, whose iodine content depends on the aquifer.<sup>43</sup> On the other hand, UIC is also limited as a proxy of iodine intake since it strongly depends on recent intakes, contrasting with longer-term FFQ estimates.<sup>30,44,45</sup> In addition, UIC from a spot urine sample is conditioned by total daily water intake as the present study has shown. The best alternative would be the use of 24 h

**Table 3** Iodine intake and UIC according to sources of intake

Sources of intake	n	(%)	Iodine intake (µg/day)*			UIC (µg/l)	
			%<160†	Median	%>500‡	Median	
No salt, no supplements	332	(21.8)	59.0	145	0.0	91	
Salt, no supplements	293	(19.3)	4.1	254	0.3	124	
No salt, supplements	421	(27.7)	0.2	336	2.4	165	
100–199 µg/day	106	(7.0)	0.9	289	0.0	153	
200–299 µg/day	298	(19.6)	0.0	346	0.7	166	
≥300 µg/day	17	(1.1)	0.0	494	47.1	240	
Salt and supplements	476	(31.3)	0.0	433	18.3	172	
100–199 µg/day	190	(12.5)	0.0	384	5.8	153	
200–299 µg/day	259	(17.0)	0.0	454	18.9	175	
≥300 µg/day	27	(1.8)	0.0	614	100.0	281	
All women	1522	(100)	13.7	316	6.4	137	

INMA Study (Spain), 2004–2008.  
 \*Estimated median daily iodine intake from diet, iodised salt and supplements.  
 †Insufficient intake: total intake <160 µg/day=estimated average requirement.  
 ‡Excessive intake: total intake >500 µg/day.  
 UIC, urinary iodine concentration.

## Research report

**Table 4** Multivariate analysis\* of UIC predictors in pregnant women by geographic area

	Valencia		Gipuzkoa		Sabadell		All cohorts	
	% Change†	95% CI	% Change†	95% CI	% Change†	95% CI	% Change†	95% CI
Iodine intake from meals (quartile)								
1 (33.5–114.9 g/d)	Ref		Ref		Ref		Ref	
2 (115.6–145.4 g/d)	18.3	(2.0 to 37.0)	18.0	(1.3 to 37.4)	25.2	(–1.4 to 59.1)	18.8	(7.8 to 30.9)
3 (145.6–182.9 g/d)	16.4	(–0.3 to 36.0)	19.1	(2.2 to 38.8)	29.7	(2.2 to 64.6)	19.9	(8.7 to 32.4)
4 (183.1–377.2 g/d)	20.4	(3.9 to 39.5)	31.5	(11.7 to 54.8)	11.2	(–13.9 to 43.5)	22.0	(10.3 to 34.9)
Iodised salt consumption								
No	Ref		Ref		Ref		Ref	
Yes	16.3	(4.1 to 29.9)	5.1	(–5.6 to 17.1)	14.6	(–5.7 to 39.3)	12.2	(4.4 to 20.5)
Iodine intake from pharmacological supplements								
Per 100 µg/day	27.8	(21.0 to 35.0)	11.1	(0.2 to 23.2)	29.1	(10.6 to 50.5)	24.7	(19.1 to 30.6)
Total daily water intake								
Per litre	–5.2	(–12.7 to 3.0)	–15.3	(–22.0 to –8.0)	–16.4	(–26.8 to –4.5)	–11.4	(–16.0 to –6.6)
Country of origin								
Spain	Ref		Ref		Ref		Ref	
Latin America	17.7	(–3.7 to 44.0)	40.5	(–2.6 to 102.5)	51.4	(8.0 to 112.1)	27.1	(8.8 to 48.4)
Other	–16.4	(–35.7 to 8.6)	5.5	(–28.1 to 54.8)	–17.5	(–46.7 to 27.7)	–11.6	(–27.1 to 7.3)
Cohort								
Valencia							Ref	
Gipuzkoa							–1.3	(–10.0 to 8.2)
Sabadell							–18.2	(–26.3 to –9.2)

INMA Study (Spain), 2004–2008.

\*Adjusted tobit models in which the dependent variable was the natural logarithm of UIC. The models included all variables in the table.

†Percentage change in UIC associated with a change from the reference category to the current, or with an increment of one unit in continuous variables.

Ref, reference category; UIC, urinary iodine concentration.

urinary iodine, as well as short-term dietary records.<sup>33–46</sup> However, its collection would be complex in a large cohort like this, with the added risk of withdrawal, especially critical in cohort studies. Despite all these potential threats, the multivariate model confirms the independent contribution of the three different sources of iodine intake to UIC levels.

Women should be provided with an adequate iodine intake long before they become pregnant to avoid gestational goitrogenesis.<sup>2, 43–47, 48</sup> Thus, the way proposed by WHO to achieve an adequate iodine nutrition for the whole population, including pregnant women, is universal salt iodisation.<sup>22</sup> The main goal is more than 90% of households using iodised salt.

If we take into account the prevalence of iodised salt consumption in our study, below the WHO recommendation, and the median UIC under the recommended range of 150–249 µg/l, we should conclude the existence of an iodine deficiency problem in these areas.<sup>22</sup> However, several questions still arise. Although there is consensus on the increased needs of iodine during pregnancy, it is also important to point out that

the extra needs may to some degree be covered by thyroidal iodine stores if the woman lives in an area with sufficient iodine intake.<sup>43</sup> More studies are necessary to evaluate the correspondence between UIC and iodine intake during pregnancy, especially in iodine-sufficient areas, to validate the current WHO UIC recommended ranges,<sup>48</sup> since this extrapolation may be less valid in this period due to metabolic and excretion changes.

As recommended by WHO,<sup>22</sup> main efforts should be aimed at the implementation of a global programme of iodised salt consumption that provide women with an adequate intake from long before pregnancy, avoiding the risk of an insufficient intake until the first prenatal care visit, when part of the most critical period is over.<sup>39–49, 50</sup> Moreover, if supplement intake during pregnancy is implemented in women with a long-standing

### What is already known on this subject

- ▶ Iodine is an essential constituent of thyroid hormones. Needs of thyroid hormones are increased during pregnancy, when the fetus is completely dependent on maternal transference for optimal brain development. As a result, new WHO recommendations suggest that reference ranges about iodine intake and urinary iodine concentration in pregnant women should be increased.
- ▶ Iodine deficiency is already a public health hazard in many European countries. Programmes on education and fortification should be developed to balance iodine intake in vulnerable groups such as pregnant women and to monitor its permanence.

### What this paper adds

- ▶ Uneven implementation of iodine deficiency prevention programmes has led to different iodine status in pregnant women from the three studied areas in Spain. Diet alone is insufficient to grant adequate iodine nutrition during pregnancy, while consumption of high doses of supplements in iodised salt consumers may lead to an excessive iodine intake.
- ▶ Iodine intake estimates from diet, iodised salt and supplementation were associated with UIC. However, questionnaires led to higher intake estimates than those derived from UIC measured in spot urine samples. More data are necessary to establish precise correspondences between the available instruments to estimate iodine intake during pregnancy.
- ▶ A global and sustainable programme on iodised salt consumption is required in Spain to provide women with an adequate intake from long before pregnancy, and to avoid the risks of iodine deficiency and excessive intake.

consumption of iodised salt, the possible risks of an excessive iodine intake should be taken into consideration, which may also impair maternal thyroid function.<sup>7-9 16 18 44</sup>

**Acknowledgements** We thank all the parents who took part in the study for their generous collaboration. We also thank Dolores Serrano from the Hospital of Terrassa; Silvia Folchs, Nuria Pey and Anna Sánchez for their support in the field work in Sabadell; Carmen Barona and Ana Fullana from the Servicio de Salud Infantil y de la Mujer of Valencia; Amparo Quiles and Amparo Cases for their support in the field work in Valencia; Haizea Begiñstain, María Jesús Arroyo, Lourdes Arteche and Mercedes Maiztegi from the Hospital of Zumarraga; and Manoli García, Eva Navarrete and Adela Castelló for their work in iodine intake estimates. A full list of INMA project researchers can be found at <http://www.proyectoinma.org/>.

**Funding** The INMA network has been set up thanks to the Instituto de Salud Carlos III (G03/176). This study was supported by Ministerio Sanidad y Consumo (FIS 03/1615, FIS 04/1509, FIS 04/1436, FIS 05/1079, FIS 06/1213, FIS 06/0867), Ministerio Educación y Ciencia (SAF2002-03508), Generalitat de Catalunya-CIRIT 1999SGR 00241, Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco 2005111093 and Diputación Foral de Gipuzkoa 06/004.

**Competing interests** None.

**Ethics approval** This study was conducted with the approval of the The Institut Municipal d'Investigació Mèdica (Barcelona), Hospital La Fe (Valencia) and Hospital Donostia (Gipuzkoa).

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;**10**:1554-70.
- Glinner D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007;**10**:1542-6.
- Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr* 2007;**10**:1571-80.
- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J* 2001;**77**:217-20.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;**341**:549-55.
- Andersson M, de Benoist B, Darmon-Hill I, et al. *Iodine deficiency in Europe: a continuing public health problem*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007.
- Bilow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, et al. Increase in incidence of hyperthyroidism predominantly occurs in young people after iodine fortification of salt in Denmark. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:3830-4.
- Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med* 2006;**354**:2783-93.
- Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: a prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:3122-7.
- World Health Organization. *Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
- Dominguez I, Reviriego S, Rojo-Martinez G, et al. Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)* 2004;**122**:449-53.
- Bonet-Manso MP, Atiénzar-Martínez MB, Fuentes-Gómez M, et al. Iodine levels and intake in a population of healthy pregnant women. *Enferm Clin* 2007;**17**:293-301.
- Rodríguez I, Luna R, Ríos M, et al. Iodine deficiency in pregnant and fertile women in an area of normal iodine intake. *Med Clin (Barc)* 2002;**118**:217-18.
- Sanchez-Vega J, del Rey FE, Farinas-Seijas H, et al. Inadequate iodine nutrition of pregnant women from Extremadura (Spain). *Eur J Endocrinol* 2008;**159**:439-45.
- Almodóvar F, Gorgojo JJ, Lahera M, et al. Déficit de yodo en una población de mujeres embarazadas pertenecientes a un área con leve deficiencia de yodo. *Endocrinol Nutr* 2006;**53**:577-81.
- Rebagliato M, Murcia M, Espada M, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology* 2010;**21**:62-9.
- World Health Organization. *Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2nd edn. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
- Andersson M, de Benoist B, Delange F, et al. WHO Secretariat. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007;**10**:1606-11.
- Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, baron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- Kennedy E, Meyers L. Dietary reference intakes: development and uses for assessment of micronutrient status of women-a global perspective. *Am J Clin Nutr* 2005;**81**:1194S-7S.
- Zimmermann MB. The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Public Health Nutr* 2007;**10**:1584-95.
- World Health Organization. United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers*. 3rd edn. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007.
- Ribas-Fito N, Ramon R, Ballester F, et al. Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;**20**:403-10.
- Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;**122**:51-65.
- Vioque J, Gonzalez L. Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results). *Eur J Cancer Prev* 1991;**1**:19-20.
- US Department of Agriculture ARS. *USDA national nutrient database for standard reference, release 20*. Nutrient Data Laboratory Home Page 2007. <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl> (accessed 10 Sep 2008).
- Food Standards Agency. *McCance and Widowsdon's the food composition of foods*. 6th summary edn. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2002.
- Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica (CESNID). *Tablas de composición de Alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2008.
- Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;**65**:1220S-8S.
- Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. *Clin Biochem* 2002;**35**:575-9.
- Remer T, Fonteyn N, Alexy U, et al. Longitudinal examination of 24-h urinary iodine excretion in schoolchildren as a sensitive, hydration status-independent research tool for studying iodine status. *Am J Clin Nutr* 2006;**83**:639-46.
- Espada M, Marzana I, Unceta M. Evaluación de un procedimiento para la determinación de yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución. *Química Clínica* 2000;**19**:380-3.
- Lubin JH, Colt JS, Camann D, et al. Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environ Health Perspect* 2004;**112**:1691-6.
- Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, et al. Dietary iodine intake and urinary iodine excretion in a Danish population: effect of geography, supplements and food choice. *Br J Nutr* 2002;**87**:61-9.
- Als C, Helbling A, Peter K, et al. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:1367-9.
- Olsen SF, Mikkelsen TB, Knudsen VK, et al. Data collected on maternal dietary exposures in the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;**21**:76-86.
- Meltzer HM, Brantsaeter AL, Ydersbond TA, et al. Methodological challenges when monitoring the diet of pregnant women in a large study: experiences from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Matern Child Nutr* 2008;**4**:14-27.
- Brantsaeter AL, Haugen M, Julshamn K, et al. Evaluation of urinary iodine excretion as a biomarker for intake of milk and dairy products in pregnant women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**:347-54.
- Mian C, Vitaliano P, Pozza D, et al. Iodine status in pregnancy: role of dietary habits and geographical origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;**70**:776-80.
- Willett WC. *Nutritional epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1998.
- European Commission. *Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of iodine*. Brussels, Belgium: European Commission, 2002. Report No: SCF/CS/NUT/UPPLEV/26 Final.
- Dasgupta PK, Liu Y, Dyke JV. Iodine nutrition: iodine content of iodized salt in the United States. *Environ Sci Technol* 2008;**42**:1315-23.
- Laurberg P, Andersen S, Pedersen IB, et al. How do we optimize iodine intake to minimize the occurrence of thyroid disorders in Europe. *Hot Thyroidology* 2007 September 4. [http://www.hotthyroidology.com/browse\\_articles.php?](http://www.hotthyroidology.com/browse_articles.php?) (accessed 10 Sep 2009).
- Laurberg P, Andersen S, Bjarnadóttir RI, et al. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants-complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutr* 2007;**10**:1547-52.
- Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, et al. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr* 2008;**99**:813-18.
- Rasmussen LB, Carle A, Jorgensen T, et al. Iodine intake before and after mandatory iodization in Denmark: results from the Danish Investigation of Iodine Intake and Thyroid Diseases (DanThyr) study. *Br J Nutr* 2008;**100**:166-73.
- Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:2616-21.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009;**89**:668S-72S.
- Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 2004;**58**:979-84.
- Sullivan KM. Iodine supplementation for pregnancy and lactation: United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association [letter]. *Thyroid* 2007;**17**:483-4.

## ARTÍCULO 2

*Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain.*

León G, Murcia M, Rebagliato M, Alvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, Iñiguez C, Fernández Somoano A, Blarduni E, Foradada CM, Tardón A, Vioque J.

Paediatric and Perinatal Epidemiology 2015; 29(2):113-122.





## Maternal Thyroid Dysfunction during Gestation, Preterm Delivery, and Birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain

Gemma León,<sup>a</sup> Mario Murcia,<sup>b,c</sup> Marisa Rebagliato,<sup>b,d</sup> Mar Álvarez-Pedrerol,<sup>b,e</sup> Ane M. Castilla,<sup>f</sup> Mikel Basterrechea,<sup>b,g,h</sup> Carmen Iñiguez,<sup>b,c</sup> Ana Fernández-Somoano,<sup>b,i</sup> Elizabeth Blarduni,<sup>j</sup> Carles M. Foradada,<sup>k</sup> Adonina Tardón,<sup>b,i</sup> Jesús Vioque<sup>l</sup>

<sup>a</sup>Pharmacy, University Cardenal Herrera-CEU,

<sup>c</sup>Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region, FISABIO/CSISP -Public Health, Valencia

<sup>b</sup>Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP),

<sup>c</sup>Centre for Research in Environmental Epidemiology-IMIM, Barcelona

<sup>d</sup>Unitat Medicina, Universitat Jaume I, Castellón

<sup>f</sup>Laboratorio Normativo de Salud Pública, Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco,

<sup>h</sup>Public Health Division of Gipuzkoa, Basque Government,

<sup>i</sup>Servicio de Pediatría, Servicio Vasco de Salud, Hospital Ntra. Sra. de la Antigua, Gipuzkoa

<sup>g</sup>Health Research Institute, Biodonostia, San Sebastián

<sup>j</sup>Area of Preventive Medicine and Public Health, University of Oviedo, Oviedo

<sup>k</sup>Servei de Ginecologia i Obstetrícia, Hospital de Sabadell, Sabadell

<sup>l</sup>Department of Public Health, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Spain

### Abstract

**Background:** Maternal clinical thyroid disorders can cause reproductive complications. However, the effects of mild thyroid dysfunctions are not yet well established. The aim was to evaluate the association of maternal thyroid function during the first half of pregnancy with birthweight and preterm delivery.

**Methods:** We analysed data on 2170 pregnant women and their children from a prospective population-based cohort study in four Spanish areas. Mid-gestation maternal serum and urine samples were gathered to determine thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT<sub>4</sub>), and urinary iodine concentration (UIC). Thyroid status was defined according to percentile distribution as: euthyroid (TSH and fT<sub>4</sub> >5th and <95th percentiles); hypothyroxinaemia (fT<sub>4</sub> < 5th percentile and TSH normal), hypothyroidism (TSH > 95th percentile and fT<sub>4</sub> normal or <5th percentile), hyperthyroxinaemia (fT<sub>4</sub> > 95th percentile and TSH normal), and hyperthyroidism (TSH < 5th percentile and fT<sub>4</sub> normal or >95th percentile). Response variables were birthweight, small and large for gestational age (SGA/LGA), and preterm delivery.

**Results:** An inverse association of fT<sub>4</sub> and TSH with birthweight was found, the former remaining when restricted to euthyroid women. High fT<sub>4</sub> levels were also associated with an increased risk of SGA [odds ratio, 95% confidence interval (CI) 1.28 (95% CI 1.08, 1.51)]. Mean birthweight was higher in the hypothyroxinaemic group ( $\beta = 109$ ,  $P < 0.01$ ). Iodine intake and UIC were not associated with birth outcomes.

**Conclusions:** High maternal fT<sub>4</sub> levels during the first half of pregnancy were related to lower birthweight and increased risk of SGA newborns, suggesting that maternal thyroid function may affect fetal growth, even within the normal range.

**Keywords:** birthweight, preterm birth, maternal thyroid dysfunction, thyroid hormones, iodine.

The maternal iodine status and/or predisposition to autoimmune thyroid disease could increase the risk of suffering different maternal thyroid dysfunctions

#### Correspondence:

Marisa Rebagliato, Unitat Medicina, Universitat Jaume I, AVENIDA. Vicent Sos Baynat, s/n. 12071 Castelló de la Plana, Spain.

E-mail: rebaglia@uji.es

during pregnancy, from mild to overt conditions.<sup>1,2</sup> The repercussions that these alterations can exert on the fetus will depend on the degree and the type of thyroid dysfunction.<sup>1</sup>

The importance of maternal thyroid hormones during gestation is mainly due to its intervention in the development of fetal brain.<sup>3</sup> In the first part of pregnancy, the fetus is dependent on the maternal

thyroid hormones,<sup>4</sup> thus, an alteration in the maternal thyroid function can compromise the maturation of the fetal nervous system.<sup>5,6</sup> Besides, it becomes a potential risk factor for multiple obstetric and reproductive complications.<sup>1,7–19</sup> Overt hyper- and hypothyroidism during pregnancy have been rather consistently associated with increased perinatal morbidity and mortality.<sup>1,13,19</sup>

However, the consequences of maternal subclinical thyroid dysfunctions, or of variations in thyroid hormone levels within the normal range, on birthweight and/or preterm delivery, are not well established.<sup>7–18</sup> Subclinical maternal hypothyroidism or raised thyroid-stimulating hormone (TSH) was associated with preterm birth in some studies,<sup>8,9,18</sup> but not in others.<sup>13,14</sup> No association has been reported of reduced birthweight with subclinical hypo- or hyperthyroidism, or with hypothyroxinemia.<sup>9–11,13,14</sup> Nevertheless, two studies found an unexpected inverse relationship between maternal thyroxine (fT<sub>4</sub>) levels and birthweight,<sup>15,17</sup> and another showed an association of hypothyroxinemia in the first trimester with macrosomia (birthweight > 4000 g) and preterm delivery.<sup>12</sup>

We evaluated the effect of maternal thyroid function, measured by serum fT<sub>4</sub> and TSH levels before 24 weeks of gestation, in women without medical diagnosis of thyroid disorders, on birthweight and the risk of preterm delivery. Additionally, we assessed the influence of maternal iodine nutritional status on these birth outcomes.

## Methods

### Study design and population

The analysis is based on four population-based birth cohorts from the INfancia y Medio Ambiente (INMA – Environment and Childhood) Study.<sup>20</sup> INMA is a prospective population-based cohort study with the aim to assess the role of environmental exposures and diet on fetal and child growth and development.<sup>20</sup> INMA is a network of Spanish cohorts, four of them established since 2003 following a common protocol (Asturias, Gipuzkoa, Sabadell, and Valencia).

The study population included pregnant women selected by consecutive sampling in the main public hospital or health centre of reference. They were recruited at the end of the first trimester of pregnancy in their first routine specialised antenatal care visit.

The inclusion criteria were: age ≥16 years, singleton pregnancy, enrollment before 13 weeks, no assisted conception, delivery scheduled at the reference hospital, and no communication handicap. From November 2003 to February 2008, a total of 2644 eligible pregnant women agreed to participate in the four new cohorts: Valencia (855), Sabadell (657), Asturias (494), and Gipuzkoa (638). After excluding the women who withdrew, were lost to follow-up, and abortions or fetal deaths, the number of participants at delivery was 2506. We analysed data on 2178 mother and child pairs with thyroid hormone determination in maternal serum and information on reproductive outcomes at birth, after removing those women with previous or current diagnosis of thyroid pathology, and one woman who had a TSH concentration of 18.5 µU/mL, but without thyroid pathology diagnosed. The study was approved by the ethical committee of the centres involved in the research, and all women participating in the study signed an informed consent.

### Thyroid function

Maternal serum samples were gathered before 24 weeks {mean [standard deviation (SD)]: 13.5 (2.0), range: 6.6–23.7 weeks} in 2178 women. Serum TSH and fT<sub>4</sub> was tested by a solid-phase, time-resolved sandwich fluoroimmunoassay (DELFLIA, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Turku, Finland) using a lanthanide metal Europium (Eu) label, in the Normative Public Health Laboratory of Bilbao (Basque Country, Spain). The detection limit was 0.05 µU/mL for TSH and 0.16 ng/dl for fT<sub>4</sub>. Inter-assay precision for TSH at low, medium, and high levels were 8.3%, 3.8%, 3.1% respectively, and: 6.1%, 4.1%, and 4.0% for fT<sub>4</sub>.

Thyroid hormone levels were transformed by logarithm and standardised by gestational age using a parametric method for the estimation of age-specific reference intervals.<sup>21</sup> Residuals were typified to a mean of 0 with a standard deviation of 1. Thyroid status was defined according to percentile distribution as: euthyroid (TSH and fT<sub>4</sub> between the 5th–95th percentile), hypothyroxinaemia (fT<sub>4</sub> < 5th; TSH normal), either subclinical or overt hypothyroidism (TSH > 95th and fT<sub>4</sub> normal or < 5th), hyperthyroxinaemia (fT<sub>4</sub> > 95th and TSH normal), and either subclinical or overt hyperthyroidism (TSH < 5th and fT<sub>4</sub> normal or > 95th). Based on this classification, eight cases with simultaneous low levels (< 5th) of TSH and fT<sub>4</sub>, or with simul-



taneous high levels (>95th) of TSH and  $fT_4$  were excluded from all analyses, leaving a final sample of 2170 pregnancies.

#### *Iodine nutritional status*

Nutritional information during pregnancy was assessed using two semi-quantitative food frequency questionnaires composed of 100 items at 12 and at 32 weeks, adapted from the Willett questionnaire<sup>22</sup> and developed and validated for the present study population in the cohort of Valencia.<sup>23</sup> Daily iodine intake estimates from both questionnaires were averaged, covering a period from the last menstrual period until the third trimester of pregnancy. Dietary iodine intake was defined as adequate according to the estimated average requirement recommended by the Institute of Medicine for pregnant women ( $\geq 160 \mu\text{g}/\text{day}$ ).<sup>24</sup> Iodised salt consumption and iodine intake from supplements were collected using a structured questionnaire and estimated based on supplement brand name and composition, daily dose, and timing of consumption.

Urinary iodine concentration (UIC) was measured in 1908 women before 24 weeks [mean (SD): 13.4 (1.9), range: 6.6–23.9 weeks] in spot urine samples, using paired-ion reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection and a silver working electrode, with a detection limit of  $5 \mu\text{g}/\text{L}$ , and intra-serial and inter-serial precisions of 4.5% and 7.9%, respectively. Samples were stored at  $-20^\circ\text{C}$  until they were delivered to the reference laboratory (Normative Public Health Laboratory of Bilbao, Basque Country). UIC was categorised as  $<100$ , 100–149, 150–249,  $\geq 250 \mu\text{g}/\text{L}$  according to the recommended range for pregnant women defined by the World Health Organization (150–249  $\mu\text{g}/\text{L}$ ).<sup>25</sup> UIC has shown a clear correlation with iodine intake estimates from diet, salt, and supplements in this population.<sup>26</sup>

#### *Reproductive outcomes*

Gestational age was defined as the difference between the date of delivery and the date of the last menstruation reported by the women. An early ultrasound of the crown–rump length was used to correct gestational dating when the difference using the last menstrual period was equal to or greater than 7 days. Preterm delivery was defined as those births with gestational age  $< 37$  completed weeks.

Birthweight was measured by the midwife attending the birth and was studied as a continuous variable (grams). Growth curves for birthweight were fitted to further standardisation to week 40 of gestation using the Box–Cox power exponential method<sup>27</sup> controlling for sex and cohort. Small (SGA) and large for gestational age (LGA) identified newborns whose birthweight was below the 10th percentile and above the 90th percentile, respectively, according to our study population distribution.

#### *Study covariates*

Information about sociodemographic factors was obtained through questionnaires by personal interview at the first and third trimesters of pregnancy: maternal age, social class, marital status, country of origin, type of zone (urban/rural), educational level, smoking status, parity, medication use, anthropometric measures (maternal and paternal height, pre-pregnancy body mass index, weight gain during pregnancy), and maternal employment status at 32 weeks. Variables related to obstetric complications that could interfere with the associations of interest were obtained from questionnaires and clinical registries, including gestational hypertensive disorders and gestational diabetes mellitus. Other covariates were season of delivery and gender of infant.

#### *Statistical analysis*

Study variables were described and compared among areas using  $\chi^2$ , ANOVA, and Kruskal–Wallis tests. Mean birthweight and the risk of SGA, LGA, and preterm delivery were compared among groups using ANOVA and  $\chi^2$ . Tukey's post hoc tests were performed to detect paired differences between groups.

Linear regression, binomial and multinomial logistic regression models were defined to assess the association between the explanatory variables and birthweight, the risk of preterm delivery, and the risk of SGA and LGA, respectively. Three different models were built to assess the association between response variables and: (i) maternal thyroid function during the first half of pregnancy – TSH and  $fT_4$  –; (ii) maternal iodine intake variables during pregnancy – diet, iodised salt, and supplements; and (iii) maternal UIC. Models were adjusted for predictor variables and confounders. Initial models included variables related with the outcome at  $P < 0.20$ . Sequentially, we

Table 1. Thyroid status, iodine intake, and UIC during pregnancy, and reproductive outcomes by INMA cohort

	All women (n = 2170)		Asturias (n = 382)		Gipuzkoa (n = 573)		Sabadell (n = 563)		Valencia (n = 660)		P value
Thyroid status (n (%)) (n = 2170) <sup>a</sup>											0.037
Euthyroid	1793	(82.6)	323	(85.4)	463	(80.8)	456	(81.3)	551	(83.7)	
Hypothyroxinaemia	93	(4.3)	20	(5.3)	27	(4.7)	27	(4.8)	19	(2.9)	
Hypothyroidism	104	(4.8)	17	(4.5)	34	(5.9)	23	(4.1)	30	(4.6)	
Hyperthyroxinaemia	75	(3.5)	8	(2.1)	13	(2.3)	25	(4.5)	29	(4.4)	
Hyperthyroidism	105	(4.8)	10	(2.6)	36	(6.3)	30	(5.3)	29	(4.4)	
Standardised TSH [Mean (SD)]	0.00	(0.99)	0.03	(0.93)	0.02	(1.05)	-0.08	(0.98)	0.02	(0.99)	0.254
Standardised T4 [Mean (SD)]	-0.01	(0.97)	-0.10	(1.00)	-0.18	(0.91)	0.07	(0.98)	0.14	(0.96)	<0.001
Dietary iodine intake (µg/day, excluding iodised salt) [Mean (SD)] (n = 2170)	159	(44)	188	(45)	161	(39)	148	(40)	151	(42)	<0.001
Iodised salt (n (%)) (n = 2156)											<0.001
No	1200	(55.7)	198	(52.7)	305	(54.4)	455	(81.1)	242	(36.8)	
yes	956	(44.3)	178	(47.3)	256	(45.6)	106	(18.9)	416	(63.2)	
Iodine supplements (n (%)) (n = 2148)											<0.001
<100 µg/day	836	(38.9)	152	(41.5)	10	(1.8)	504	(91.0)	170	(25.9)	
100–149 µg/day	487	(22.7)	178	(48.6)	7	(1.2)	20	(3.6)	282	(42.9)	
≥150 µg/day	825	(38.4)	36	(9.8)	554	(97.0)	30	(5.4)	205	(31.2)	
UIC (µg/L) (median) (n = 1908)	128		107		167		93		133		<0.001
Birthweight (g) [Mean (SD)] (n = 2149)	3343	(399)	3376	(391)	3366	(394)	3323	(384)	3322	(419)	0.054
Weight classification (n (%)) (n = 2149)											0.176
SGA	211	(9.8)	31	(8.4)	46	(8.2)	57	(10.3)	77	(11.7)	
AGA	1736	(80.8)	306	(82.5)	455	(80.7)	456	(82.0)	519	(78.9)	
LGA	202	(9.4)	34	(9.2)	63	(11.2)	43	(7.7)	62	(9.4)	
Preterm [n (%)] (n = 2170)											0.161
No	2077	(95.7)	357	(94.4)	554	(96.7)	542	(96.6)	624	(94.8)	
Yes	93	(4.3)	21	(5.6)	19	(3.3)	19	(3.4)	34	(5.2)	

<sup>a</sup>Euthyroid (fT<sub>4</sub> and TSH >5th and <95th percentile), hypothyroxinaemia (fT<sub>4</sub> <5th percentile and TSH normal), hypothyroidism (TSH >95th percentile and fT<sub>4</sub> normal or <5th percentile), hyperthyroxinaemia (fT<sub>4</sub> >95th percentile and TSH normal), hyperthyroidism (TSH <5th percentile and fT<sub>4</sub> normal or >95th percentile).

AGA, adequate for gestational age.

excluded variables not associated with the outcome at a level of significance of  $P < 0.10$  following a backward procedure, using the  $F$  test for the change in  $R^2$  in the linear model, and the likelihood ratio test in logistic models. Excluded variables were subsequently included if they confounded the associations of interest, i.e. changed the magnitude of the main effects by >10%. Linearity was evaluated by means of generalised additive models using the gam function from the mgcv library of R, and penalised regression splines as smoothing functions. We compared linear and non-linear models using Akaike Information Criterion (AIC).

Heterogeneity across sites was evaluated fitting a random effects model entering a random intercept for cohort. We compared this basal model with a model including an additional random slope term for standardised TSH or fT<sub>4</sub> using the likelihood ratio test. In

additional sensitivity analyses, we evaluated if continuous analyses for maternal thyroid function hold when sample was restricted to euthyroid women ('normal range': TSH and fT<sub>4</sub> between the 5th and 95th percentile), and when maternal blood samples were gathered during first trimester.

Statistical analyses were conducted with the statistical software R 2.15.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>).

## Results

The distribution of outcome and explanatory variables, stratified by cohort, are displayed in Table 1, and the study covariates in the Supporting Information Table S1. Reproductive outcomes did not differ significantly among the areas. Mean standardised

birthweight was 3343 g, 9.8% and 9.4% of newborns were SGA and LGA, respectively, and 4.3% were preterm.

A 17.4% of women were classified as having some thyroid dysfunction. Iodine intake and excretion was markedly heterogeneous among cohorts. Iodised salt consumption varied between 18.9% (Sabadell) and 63.2% (Valencia). In Gipuzkoa, most women took iodine supplements during pregnancy ( $\geq 150$   $\mu\text{g}$  daily), while this consumption occurred in less than 10% of the women in Asturias and Sabadell. Accordingly, the highest median UIC was found in Gipuzkoa and the lowest in Sabadell (Table 1).

Figure 1 shows the distributions of TSH and  $\text{ft}_4$  by gestational age. TSH increased with gestational age, while the relation with  $\text{ft}_4$  was inverse. Dots represent the thyroid hormone values by gestational age and were classified according to thyroid status categories.

In the bivariate analyses (Supporting Information Table S2), maternal thyroid function was related to standardised birthweight ( $P = 0.005$ ): the highest birthweight was found in newborns of hypothyroxinaemic mothers (mean: 3476 g) and the lowest birthweight in the hyperthyroxinaemic ones (mean: 3251 g). Maternal iodine intake and excretion were not related to pregnancy outcomes.

Table 2 shows the simple and multiple linear and logistic regression analyses to assess the association of thyroid hormone levels and thyroid status with standardised birthweight, the risk of SGA and LGA, and preterm delivery. Standardised  $\text{ft}_4$  and TSH levels were both inversely related to birthweight. After adjusting for covariates, one SD increase in  $\text{ft}_4$  and TSH was associated with a 33 and 19 grams decrease in birthweight [95% confidence interval (CI): (-50, -16) and (-36, -2)], respectively. The shape of the relation pointed at non-linearity in the case of TSH, with a higher increase with low levels of TSH (Figure 2); nevertheless, the goodness of fit (AIC) of the non-linear model was similar to that of the linear model. No association was observed between standardised TSH and  $\text{ft}_4$  levels and the risk of LGA or preterm delivery. However, for each SD increase in  $\text{ft}_4$ , we observed an increased risk of SGA [adjusted OR = 1.28, 95% CI = (1.08, 1.51)] (Table 2).

Considering the categorical thyroid status variable, the hypothyroxinaemic group was associated with higher birthweight than the euthyroid one [ $\beta = 109$ , 95% CI = (31, 187)] in the multivariate analysis. Hyperthyroidism was associated with increased risk of LGA [OR = 1.78, 95% CI = (1.02, 3.13)] in the simple analysis, and this association was maintained after adjust-

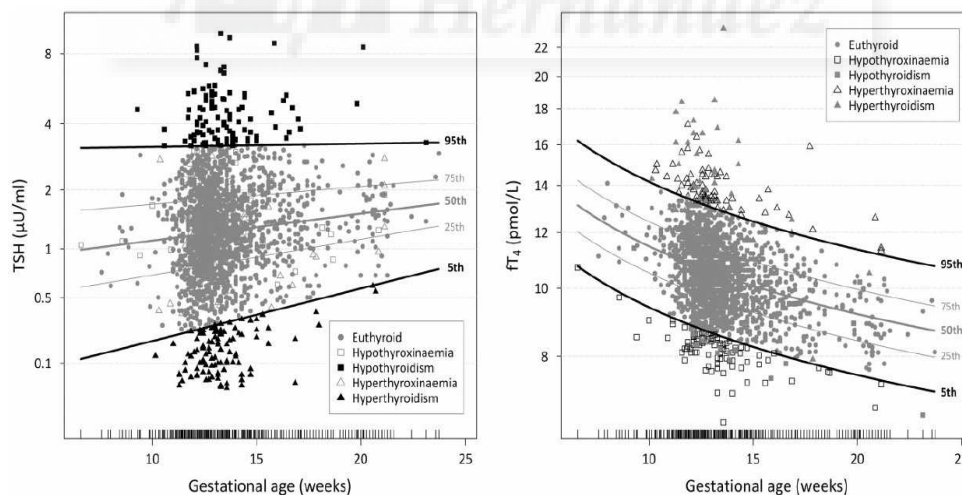


Figure 1. Percentiles of the distribution of standardised TSH/ $\text{ft}_4$  according to gestational age. Dots represent the thyroid hormone values and have been classified into five categories according to thyroid status definition. Lines represent the percentile distribution of standardised thyroid hormones by gestational age. Gestational age TSH and  $\text{ft}_4$  distribution derived from 2170 singleton pregnancies that were followed until delivery. Maternal serum samples were gathered before 24 weeks from women without previous diagnosis of thyroid pathology.

Table 2. Association between thyroid status and pregnancy outcomes

	Birthweight <sup>a</sup>		Small for gestational age <sup>b</sup>		Large for gestational age <sup>b</sup>		Preterm delivery (<37 weeks) <sup>c</sup>	
	B	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Unadjusted								
Thyroid markers (continuous)								
TSH	-3	[-20, 14]	0.92	[0.79, 1.06]	0.88	[0.76, 1.02]	1.14	[0.92, 1.40]
fT <sub>4</sub>	-35	[-52, -18]	1.30	[1.13, 1.50]	0.96	[0.83, 1.12]	1.05	[0.85, 1.29]
Thyroid status (categorical) <sup>d</sup>								
Euthyroid	0	[Reference]	1.00	[Reference]	1.00	[Reference]	1.00	[Reference]
Hypothyroxinaemia	138	[55, 221]	0.63	[0.27, 1.47]	1.00	[0.49, 2.04]	0.96	[0.34, 2.69]
Hypothyroidism	6	[-74, 85]	0.75	[0.36, 1.58]	0.70	[0.32, 1.54]	1.08	[0.43, 2.73]
Hyperthyroxinaemia	-88	[-180, 5]	1.56	[0.80, 3.02]	0.75	[0.30, 1.90]	0.89	[0.28, 2.89]
Hyperthyroidism	29	[-49, 108]	1.16	[0.60, 2.22]	1.78	[1.02, 3.13]	0.21	[0.03, 1.49]
Adjusted <sup>a,b,c</sup>								
Thyroid markers (continuous)								
TSH	-19	[-36, -2]	0.98	[0.84, 1.16]	0.85	[0.72, 1.01]	1.13	[0.88, 1.46]
fT <sub>4</sub>	-33	[-50, -16]	1.28	[1.08, 1.51]	0.94	[0.79, 1.11]	1.05	[0.82, 1.35]
Thyroid status (categorical) <sup>d</sup>								
Euthyroid	0	[Reference]	1.00	[Reference]	1.00	[Reference]	1.00	[Reference]
Hypothyroxinaemia	109	[31, 187]	0.84	[0.35, 2.02]	0.86	[0.41, 1.82]	0.92	[0.28, 3.01]
Hypothyroidism	-32	[-107, 43]	0.95	[0.44, 2.04]	0.59	[0.25, 1.40]	1.03	[0.36, 2.92]
Hyperthyroxinaemia	-71	[-157, 15]	1.48	[0.72, 3.04]	0.69	[0.24, 1.96]	1.09	[0.33, 3.60]
Hyperthyroidism	50	[-24, 123]	1.16	[0.57, 2.36]	1.80	[0.98, 3.32]	0.29	[0.04, 2.12]

<sup>a</sup>Linear regression models adjusted for cohort, maternal age, country of origin, maternal and paternal height, maternal body mass index, parity, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, season of delivery, and infant gender.

<sup>b</sup>Multinomial logistic regression models adjusted for cohort, maternal age, country of origin, employed during pregnancy, maternal and paternal height, maternal body mass index, parity, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, and season of delivery.

<sup>c</sup>Binomial logistic regression models adjusted for cohort, maternal age, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, social class, and gender.

<sup>d</sup>Euthyroid (fT<sub>4</sub> and TSH >5th and <95th percentile), Hypothyroxinaemia (fT<sub>4</sub> <5th percentile and TSH normal), Hypothyroidism (TSH >95th percentile and fT<sub>4</sub> normal or <5th percentile), Hyperthyroxinaemia (fT<sub>4</sub> >95th percentile and TSH normal), Hyperthyroidism (TSH <5th percentile and fT<sub>4</sub> normal or >95th percentile).

ing by covariates, although at a borderline significant level [OR = 1.80, 95% CI = (0.98, 3.32),  $P = 0.06$ ]. Thyroid status was not associated with the risk of preterm delivery. Neither iodine intake variables nor UIC were significantly related to outcome variables in adjusted analyses (data not shown).

Sensitivity analyses including only women with thyroid hormones within the 'normal range' (5th–95th percentile) provided identical results for fT<sub>4</sub>, with a 33 grams decrease in birthweight [95% CI: (-57; -9)], but not for TSH [ $\beta = -10$ , 95% CI: (-33, 12)]. When normal range fT<sub>4</sub> was categorised into quintiles, adjusted mean birthweight decreased from 3379 grams in the first quintile to 3314 grams in the fifth one, and there was also a significant dose–response relationship with the risk of SGA (Supporting Information Figure S1).

Sensitivity analyses restricted to serum samples gathered before 14 gestational weeks ( $n = 1613$ ) showed the same pattern and with strengthened associations (Supporting Information Table S3).

Results from continuous analyses were homogeneous among cohorts (Supporting Information Figure S2), therefore, all multivariable analysis correspond to fixed effects models including the variable cohort as a covariate, instead of fitting a random effects model for simplicity.

## Comment

This is the first large prospective population-based cohort study in pregnant Spanish women aimed to assess the influence of maternal thyroid function during early pregnancy on fetal birthweight and

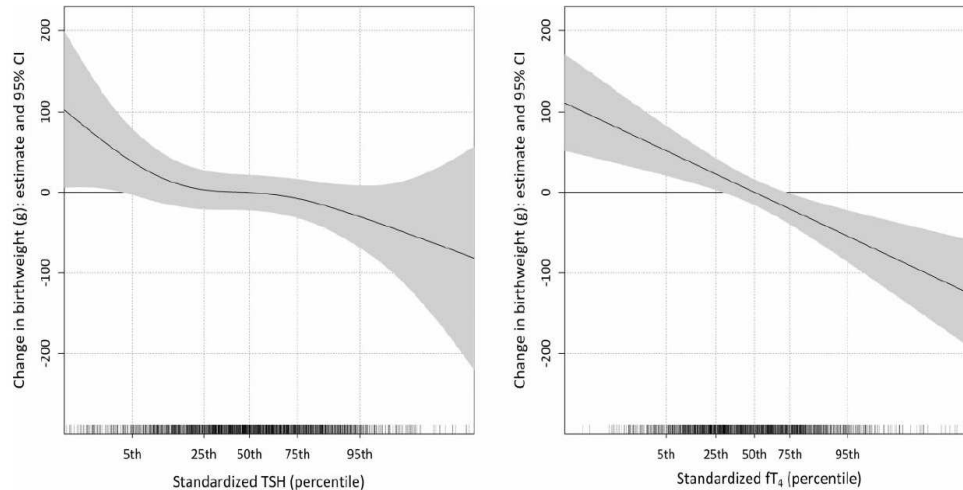


Figure 2. Smoothed association between standardised thyroid hormone levels (TSH and  $fT_4$ , simultaneously adjusted) and standardised birthweight. Model was also adjusted for cohort, maternal age, country of origin, maternal and paternal height, maternal body mass index, parity, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, season of delivery, and gender.

preterm delivery. We found a statistically significant inverse association of TSH and  $fT_4$  levels at the first half of pregnancy with birthweight, after adjusting for gestational age and other potential confounding factors. The association between  $fT_4$  and birthweight was observed even when analyses were restricted to thyroid hormones within the normal range, but TSH was no longer significant. This inverse association with  $fT_4$  was also supported by the observation of a higher risk of having a SGA newborn as  $fT_4$  levels increased, and by the significantly higher mean birthweight in the hypothyroid group compared with euthyroid women. Additionally, hyperthyroidism was related to increased risk of LGA, although at a borderline level of significance. Thyroid status was not associated with preterm delivery, although this result should be interpreted cautiously given the small number of cases. Maternal iodine intake and excretion were not related to pregnancy outcomes.

In the last decade, several cohort studies (Supporting Information Table S4) have examined the role of thyroid alterations during pregnancy on birthweight and/or preterm delivery.<sup>7,9-19</sup> The inverse relationship found between birthweight and  $fT_4$  adds evidence to this somehow unexpected finding, which has been earlier reported in three birth cohorts from US,<sup>12</sup> UK,<sup>15</sup> and the Netherlands.<sup>17</sup>

Although several mechanisms might be involved in this association and need to be clarified, some explanations can be suggested. Thyroid hormones may act on fetal growth via direct actions on maternal and fetal metabolism.<sup>28</sup> Some studies showed that low  $fT_4$  levels in euthyroid subjects and during pregnancy were significantly associated with a higher insulin resistance index,<sup>29,30</sup> and with gestational diabetes.<sup>12,31</sup> These conditions can lead to increased circulating glucose that produces a higher placental transfer of glucose to the fetus and consequent fetal weight gain.<sup>13,31</sup> On the other hand, high maternal thyroid hormone levels may be able to induce a direct catabolic state in the fetus.<sup>28</sup> High maternal  $fT_4$  and  $T_3$  levels were related to lower birth weight in a study undertaken with mothers affected by resistance to thyroid hormones.<sup>32</sup> In this disorder, individuals are euthyroid despite high free thyroid hormone levels, which allowed assessing the effect on the fetus of excess thyroid hormone exposure without the concomitant metabolic effect of hormone excess on the mother, or the potential deleterious effect of antibodies associated with autoimmune thyrotoxicosis. This association was also found in a thyroid hormone receptor knockout animal model.<sup>33</sup>

The association observed between hyperthyroidism and risk of LGA is consistent with the pattern observed in our study of a steeper increase in

birthweight related to the lowest levels of TSH. However, this finding should be taken with caution, given the loss of statistical significance in the adjusted analysis, and because most previous studies evaluating the impact of maternal clinical hyperthyroidism found an increased risk of low birthweight and SGA children.<sup>1,19</sup> Only the study by Männistö *et al.*<sup>13</sup> found a similar association, but this was no longer significant after adjusting by parity. Both hyper and hypothyroid function can affect maternal weight gain and the risk of gestational diabetes,<sup>1,31</sup> and these two variables might be acting as mediators in the relationship between thyroid status and birthweight. In our data, gestational weight gain was related to birthweight outcomes but not to thyroid function. Final models were adjusted by this variable, but sensitivity analyses excluding it did not affect results appreciably (data not shown). Gestational diabetes was not significantly related to any of the outcomes in our study sample neither confounded nor modified the effects of thyroid status when this variable was included in the models.

Evidence from previous studies suggests that maternal thyroid dysfunction, both clinical<sup>19</sup> and sub-clinical,<sup>8,9,11,18</sup> might be associated with increased risk of preterm delivery, especially at earlier gestational age at birth. We did not find any significant association with preterm delivery, but the small number of preterm deliveries in our study sample entailed a low power to assess this association, and also precluded the possibility of taking into consideration cut-off points earlier than 37 weeks.

Iodine intake and excretion variables were not related to birth outcomes in our study sample. If there is a relationship of iodine status and pregnancy outcomes, this should be mediated by its effect on both maternal and fetal thyroid functions. Nevertheless, this relationship is complex since both deficiency and iodine excess can cause thyroid dysfunction, and this can also be related to other conditions such as autoimmune disorders.

There is little evidence about the relationship between maternal iodine status and fetal growth in mildly iodine deficient or sufficient populations. In a previous study carried out in the Sabadell INMA cohort,<sup>34</sup> women with lower UIC in the third trimester were more likely to have an SGA infant, but this association was not verified in the first trimester. This might be explained, at least in part, because maternal iodine deficiency later in pregnancy might affect not only maternal but also fetal thyroid function, being

iodine status at this later stage more determinant than in early pregnancy. We did not measure UIC in the third trimester in the rest of the cohorts, so we could not confirm this finding.

We acknowledge some limitations of the study. One disadvantage was the absence of data about thyroid antibodies in our study sample, given that thyroid autoimmunity has also been related to reproductive complications in several studies.<sup>12,13</sup> We could not also assess the evolution of maternal thyroid function throughout pregnancy or whether the early thyroid dysfunction observed was transitory or persistent. Since the role of thyroid hormones in regulating fetal growth and its timing is not well established, the assessment of maternal thyroid function at different points in time during pregnancy would have been advisable. Furthermore, some categorical analyses can suffer from a lack of power due to limited sample size. This was the case when evaluating the effects of thyroid dysfunction on categorical outcomes and, especially, in preterm delivery analyses, since the prevalence of preterm deliveries in Gipuzkoa and Sabadell was low (3.5% in both cases), probably due to lost to follow-up. Therefore, null findings found in categorical analyses should be taken with caution given the reduced sample size in some categories. Finally, we discarded a possible mediating or confounding effect of gestational diabetes in the associations found, but these analyses were limited to a subsample since information on gestational diabetes was missing in 292 subjects.

Strengths of our study include the prospective collection of data through personal interviews by trained interviewers, the use of biomarkers on thyroid function and iodine nutritional status, the standardisation of thyroid markers and birthweight by gestational age, and the control for a wide range of potential confounding variables.

In conclusion, in this Spanish population-based cohort study, we found that maternal high  $ft_4$  levels during the first half of pregnancy were associated with a lower birthweight, as well as with an increased risk of SGA newborns, even when analyses were restricted to thyroid hormones within the normal range. This result adds further evidence to this association already reported in birth cohorts from US,<sup>12</sup> UK,<sup>15</sup> and the Netherlands,<sup>17</sup> and suggests that maternal thyroid function may have an important role in regulating fetal growth, even in the absence of overt thyroid dysfunction.

### Acknowledgements

The authors would particularly like to thank all the participants for their generous collaboration.

A full roster of the INMA Project Investigators can be found at [http://www.proyectoinma.org/presentacion-inma/listado-investigadores/en\\_listado-investigadores.html](http://www.proyectoinma.org/presentacion-inma/listado-investigadores/en_listado-investigadores.html)

This work was supported by grants from Instituto de Salud Carlos III (Red INMA G03/176, CB06/02/0041, FIS-FEDER 450 03/1615, 04/1509, 04/1112, 04/1931, 05/1079, 05/1052, 06/1213, 07/0314, 09/02647, 11/02591, FISS-PI042018, FISS-PI09/02311), the Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana, and by the Fundación Roger Torné.

### References

- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108:1283–1292.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, *et al.* Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95:1084–1094.
- de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutrition* 2007; 10:1554–1570.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18:133–152.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341:549–555.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2003; 59:282–288.
- Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, *et al.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *Journal of Medical Screening* 2000; 7:127–130.
- Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl TO. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15:351–357.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, *et al.* Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105:239–245.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 107:337–341.
- Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2007; 109:1129–1135.
- Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, *et al.* Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 112:85–92.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, *et al.* Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94:772–779.
- Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2010; 281:215–220.
- Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96:E934–E938.
- Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation* 2012; 35:322–325.
- Medici M, Timmermans S, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama S, Jaddoe V, Hofman A, *et al.* Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98:59–66.
- Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, *et al.* Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98:4382–4390.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Low birth weight in children born to mothers with hyperthyroidism and high birth weight in hypothyroidism, whereas preterm birth is common in both conditions: a Danish national hospital register study. *European Thyroid Journal* 2013; 2:135–144.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernández M, Grimalt J, Ibarluzea J, *et al.* Cohort profile: the INMA – Infancia y Medio Ambiente – (Environment and Childhood) Project. *International Journal of Epidemiology* 2012; 41:930–940.
- Royston P, Wright E. A method for estimating age-specific reference intervals ('normal ranges') based on fractional polynomials and exponential transformation. *Journal of the Royal Statistical Society A* 1998; 161:79–101.
- Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, *et al.* Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *American Journal of Epidemiology* 1985; 122:51–65.
- Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-de-la-Hera M, Granada F, Young IS, *et al.* Reproducibility and validity of a food frequency

- questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutrition Journal* 2013; 12: Article number 26.
- 24 Institute of Medicine (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press.
- 25 World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Programme Managers*, 3rd edn. Geneva: World Health Organization, 2007.
- 26 Murcia M, Rebagliato M, Espada M, Vioque J, Santa Marina L, Alvarez-Pedrerol M, et al. Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2010; 64:1094–1099.
- 27 Rigby RA, Stasinopoulos DM. Smooth centile curves for skew and kurtotic data modelled using the Box-Cox power exponential distribution. *Statistics in Medicine* 2004; 23:3053–3076.
- 28 Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *Journal of Endocrinology* 2014; 221:R87–R103.
- 29 Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92:491–496.
- 30 Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodríguez P, García-González MM, Reid J, Martínez-Pascual M, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96:3717–3723.
- 31 Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2011; 75:1–9.
- 32 Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* 2004; 292:691–695.
- 33 Alonso M, Goodwin C, Liao X, Page D, Refetoff S, Weiss RE. Effects of maternal levels of thyroid hormone (TH) on the hypothalamus-pituitary-thyroid set point: studies in TH receptor beta knockout mice. *Endocrinology* 2007; 148:5305–5312.
- 34 Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, Canet Y, Martorell R, Espada M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160:423–429.

### Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site:

**Figure S1.** Association between birth outcomes and maternal normal-range  $fT_4$  levels. Normal range for  $fT_4$  was defined as the range between the 5th and 95th percentiles.  $fT_4$  levels were standardised by gestational age and expressed as  $fT_4$  equivalent levels at 13 weeks of gestation. (a) Estimated marginal means and 95% CI for standardised birthweight by normal-range  $fT_4$  quintiles, adjusted for cohort, maternal age, country of origin, maternal and paternal height, maternal body mass index, parity, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, season of delivery, and gender. (b) Estimated OR and 95% CI for small for gestational age by normal-range  $fT_4$  quintiles, adjusted for cohort, maternal age, country of origin, employed during pregnancy, maternal and paternal height, maternal body mass index, parity, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, and season of delivery.

**Figure S2.** Examination of the heterogeneity of the association between standardised TSH and  $fT_4$  (simultaneously adjusted) and standardised birthweight: cohort specific models, joint analysis including cohort as a covariate, and random effects model considering a random intercept for cohort. Models were adjusted for maternal age, country of origin, maternal and paternal height, maternal body mass index, parity, weight gain during pregnancy, smoking during pregnancy, season of delivery, and gender. The inclusion of a random slope for TSH or  $fT_4$  in the random effects model did not improve the fit of the model significantly according to the LR test ( $P$  values = 0.70 and 0.72, respectively).

**Table S1.** Maternal characteristics by INMA cohort.

**Table S2.** Pregnancy outcomes according to maternal thyroid status and iodine intake and excretion.

**Table S3.** Association between thyroid status and pregnancy outcomes. Raw and adjusted analyses. Sensitivity analysis when thyroid status was evaluated during the first trimester (<14 weeks,  $n = 1613$ ).

**Table S4.** Association between thyroid dysfunctions during pregnancy, birthweight, and prematurity, in different cohort studies.



## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS

---

En los dos artículos incluidos en esta tesis se muestran los resultados del primer gran estudio prospectivo realizado en España con población gestante, que ha permitido evaluar la relación del estatus de yodo y la función tiroidea de la madre durante la primera mitad del embarazo, y su influencia sobre el crecimiento fetal y el riesgo de prematuridad.

A continuación se discuten los principales resultados derivados de los artículos que componen este trabajo.

#### ARTÍCULO 1

*Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain.*

En este primer artículo se expone un análisis descriptivo del estatus de yodo de las embarazadas pertenecientes a las cohortes de Sabadell, Gipuzkoa y Valencia. Entre las áreas de estudio se observan notables diferencias en cuanto a consumo de sal yodada y de suplementos farmacológicos con yodo. Así pues, en Gipuzkoa casi la mitad de la población estudiada consume sal yodada, destacando que la mayoría de gestantes consume suplementos con yoduro potásico. Esto da como resultado el cumplimiento de la recomendación de la OMS para los valores de yoduria (150-249  $\mu\text{g/L}$ ) en esta cohorte. En cambio, en Sabadell solo la cuarta parte de gestantes consume sal yodada y, además, solo el 11% consume suplementos yodados. La cohorte de Valencia queda en una posición intermedia, donde algo más de la mitad de las embarazadas son consumidoras de sal yodada y, aproximadamente, en la misma proporción consumen suplementos con yoduro potásico. En general, el consumo de yodo a través de la dieta y de sal yodada no resultó ser suficiente para llegar a las recomendaciones establecidas por la OMS para población gestante<sup>39</sup>. Aunque por otra parte, un 18,3% de muje-

res que tomaban sal yodada y suplementos farmacológicos tuvieron una ingesta de yodo total superior a 500  $\mu\text{g}/\text{día}$ , cuando la OMS considera que estas ingestas de yodo tan elevadas podrían alterar la función tiroidea<sup>39</sup>.

El yodo consumido queda claramente reflejado en las medianas de yoduria (CIU) obtenidas, mostrando asociación entre la ingesta de yodo materna, a través del consumo de alimentos, de sal yodada y de suplementos farmacológicos, y el nivel de yodo en orina.

Los últimos estudios realizados en España sobre ingesta de yodo demuestran que, tanto la población adulta que consume sal yodada como la población infantil, poseen un nivel de ingesta de yodo óptimo, comparado con la yododeficiencia leve-moderada de años atrás<sup>36,94</sup>. A pesar de esta significativa mejoría, es muy probable que la población que no consume sal yodada, o alimentos ricos en este elemento, presente yododeficiencia o bien se acerque a ella, incluyendo también mujeres en edad fértil donde éste problema puede acentuarse ante un embarazo<sup>94</sup>. Estos resultados marcan un cambio en el estatus de yodo de la población general española, probablemente debido a un aumento en el consumo de sal yodada y, según Soriguer, a la presencia de yodo en alimentos básicos como la leche de vaca convencional, no ecológica, por el enriquecimiento que se hace de este elemento en los piensos para ganado<sup>24</sup>.

Si nos centramos en la población gestante, objeto de nuestro estudio, muchos de los trabajos realizados en grupos de embarazadas de diferentes comunidades autónomas españolas concluyen que, un alto porcentaje de aquellas que no reciben ningún tipo de suplementación con yodo, poseen déficit de este elemento<sup>51-61</sup>, si seguimos las recomendaciones de la OMS.

Como ejemplo de la importancia de consumir sal yodada para alcanzar un buen estatus de yodo durante la gestación, cabe citar un estudio realizado en dos zonas geográficamente distintas de Cataluña, en el que la población gestante que consumía sal yodada resultó tener una mediana de yoduria, en el primer trimestre del embarazo, significativamente mayor (193  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) que las gestantes que no consumían sal fortificada con yodo (134  $\mu\text{g}/\text{L}$ )<sup>95</sup>.

Otro de los factores determinantes de la ingesta de yodo y de la yoduria durante el embarazo es la suplementación con preparados farmacológicos que contienen yodo. Esto queda patente tanto en nuestro estudio (primer artículo de la tesis) como

en otros estudios recientes<sup>33,54,89</sup>. En uno de estos estudios, llevado a cabo en España, se comparó la mediana de yoduria en dos grupos de mujeres, de edad similar y sin antecedentes de enfermedad tiroidea, seleccionadas de forma aleatoria en una zona de salud de Toledo. El grupo control eran mujeres no embarazadas y el otro grupo eran mujeres embarazadas de 8 a 18 semanas de gestación. El 67% de las gestantes recibía suplementación farmacológica con 200 µg de yoduro potásico. La mediana de yoduria del grupo de embarazadas fue ligeramente inferior (135 µg/L) a la del grupo control (150 µg/L). Sin embargo, la mediana de yoduria de las gestantes no suplementadas con yodo fue de tan sólo 90 µg/L, mientras que la proporción de gestantes suplementadas obtuvo una yoduria de 162,5 µg/L<sup>54</sup>.

Al igual que concluyen estos estudios, los resultados del primer artículo de esta tesis muestran que los valores de yoduria de la población gestante estudiada no llegan a la recomendación de la OMS (150-249 µg/L), excepto en aquellas embarazadas que consumen suplementos farmacológicos con yodo. Sin embargo, hay que precisar que los rangos de yoduria recomendados por la OMS se han marcado en función de la correspondencia entre ingesta de yodo y excreción urinaria de yodo para población no gestante<sup>39</sup>. Por lo tanto, sería necesario establecer unos valores para embarazadas, teniendo en cuenta los cambios fisiológicos que se dan durante la gestación.

Analizando los datos de este primer artículo sobre consumo de suplementos farmacológicos, encontramos mucha disparidad. En la cohorte de Gipuzkoa, el 91,1% de las gestantes consume diariamente suplementos enriquecidos con 200-299 µg I, mientras que en Sabadell únicamente consume suplementos yodados el 11% de las embarazadas, quedando Valencia en una posición intermedia (48,9%). Estas diferencias podrían deberse a los distintos programas de yodoprofilaxis dirigidos a población gestante llevados a cabo en cada área de estudio.

Tomando los datos de las tres cohortes, la ingesta promedio de yodo únicamente a través de la dieta, fue de 145 µg/día, siendo muy similar en las tres áreas de estudio. Sin embargo, la ingesta media diaria de yodo total, procedente de la suma de las tres fuentes analizadas -sal yodada, suplementos y dieta- resultó ser muy distinta en cada área de estudio. La mediana en Gipuzkoa fue de 385 µg/día, en Valencia fue de 285 µg/día, y en Sabadell tan solo de 169 µg/día. Estas diferencias siguen observándose en los valores de CIU, donde en Gipuzkoa resultó una mediana de 168 µg/L, en

Valencia de 134  $\mu\text{g/L}$  y en Sabadell de 94  $\mu\text{g/L}$ . En general, estudios realizados en gestantes de distintas ciudades españolas muestran medianas de yoduria inferiores a 150  $\mu\text{g/L}$ <sup>25,52,53,55-61,64</sup>.

A nivel poblacional, el valor de ingesta de yodo que debemos tomar como referencia es el valor del EAR (Estimated Average Requirement) que, según el IOM, en una población de embarazadas es de 160  $\mu\text{g/día}$ <sup>28,38</sup>. Por tanto, en base a este valor de ingesta recomendada de yodo, observamos que en el grupo de mujeres que únicamente adquieren el yodo a través de la dieta, la mediana de ingesta de yodo queda por debajo de la recomendación, habiendo casi un 60% de gestantes que no llegan a ingerir la cantidad diaria recomendada de 160  $\mu\text{g}$ . Como era de esperar, este grupo tampoco alcanza la mediana de CIU recomendada por la OMS.

Observando al grupo de gestantes que consumen sal yodada, pero no suplementos, se cumpliría la recomendación sobre promedio de ingesta diaria, pero no con respecto a la mediana de yoduria.

Y en los grupos que consumen suplementos farmacológicos con yodo, tomen o no sal yodada, se cumplirían las dos recomendaciones, tanto la de ingesta diaria como la de yoduria, aunque ésta última sólo la cumplirían sobradamente aquellas que se suplementan con más de 200  $\mu\text{g/día}$ .

Tomando el total de la población de estudio, la ingesta promedio de yodo diario son 316  $\mu\text{g}$ , casi el doble de lo recomendado, mientras que la mediana de yoduria quedaría fuera del rango recomendado (137  $\mu\text{g/L}$ ). Ante este desfase entre la estimación de ingesta de yodo y la yoduria cabrían posibles explicaciones: sobreestimación de la ingesta de yodo a través de la dieta y sal yodada, existencia de una menor cantidad de yodo que la indicada en el etiquetado de los preparados farmacológicos, una baja adherencia al tratamiento recomendado de suplementos de yodo, una alta retención de yodo tiroideo debido a bajas reservas del oligoelemento en la glándula, o combinaciones de dos o más de las circunstancias citadas. La explicación más verosímil de este hecho sería que, aquellas gestantes que tenían buenas reservas de yodo en su glándula tiroides, mostrarían yodurias más equivalentes a la ingesta que hacían de yodo en el momento de la recogida de la muestra de orina, mientras que las yodurias de aquellas que tenían bajas reservas tiroideas del nutriente durante el embarazo no reflejarían la ingesta real de yodo que están haciendo, sino que la subestimarían de forma notable.

La clave de este comportamiento *retencionista* de yodo durante la gestación residiría en la capacidad de adaptación del tiroides materno al aumento de las necesidades de yodo y de hormonas tiroideas, que tiene lugar desde fases tempranas del embarazo<sup>96</sup>. Este estado fisiológico implicaría que la cantidad de yodo ingerido se traduzca en una ganancia inicial neta por el tiroides materno que dependería de la cantidad previa de yodo disponible en la glándula, así como de la dosis de yodo administrada. Si la mayor parte del yodo proporcionado se queda en el tiroides, la yoduria reflejaría una cantidad de yodo menor que la ingerida.

Se estima que el tiempo necesario para alcanzar unas óptimas reservas tiroideas del micronutriente, en función de la edad gestacional, y por tanto, una eliminación urinaria de yodo más cercana al aporte real que se está haciendo del mismo, podría ser de varios meses. En un estudio realizado en España<sup>97</sup> se observó que durante el primer trimestre del embarazo la media de la yoduria (y desviación estándar) de las mujeres que consumieron sal yodada desde, por lo menos, un año antes de la concepción, fue significativamente mayor que la de las que empezaron a tomarla después de la concepción. Así pues, la suplementación con preparados farmacológicos con yodo puede suponer una solución a corto plazo en algunos casos, pero para conseguir unas buenas reservas tiroideas de yodo durante el embarazo debe haber habido un consumo previo y continuado del micronutriente, bien a través de sal yodada o de suplementos farmacológicos. Además, las gestantes con un óptimo nivel de yodo tiroideo podrían prevenir muchas de las alteraciones tiroideas causadas por déficit de este micronutriente<sup>33</sup>.

Pero no todos los datos obtenidos en este artículo van dirigidos a una necesidad de incrementar la ingesta de yodo en el primer trimestre de gestación, ya que en la muestra de mujeres que recibían yodo de las tres fuentes analizadas (dieta, sal yodada y suplementos), todas las que consumían 300 µg/día o más, excedían la cantidad máxima de yodo recomendada por la OMS (500 µg/día), con los riesgos de alteraciones tiroideas que esto podría conllevar.

Algunos estudios realizados en mujeres en edad fértil y en población general revelan que, alteraciones como el hipotiroidismo clínico y subclínico, pueden ser consecuencia de un exceso de yodo<sup>8,33,49</sup>. Esta misma asociación aparece en un estudio realizado en población gestante con un alto consumo de alimentos ricos en yodo<sup>98</sup>.

Cabe destacar un trabajo anterior realizado con la población gestante de tres de las cohortes del Proyecto INMA (Gipuzkoa, Sabadell y Valencia)<sup>31</sup>, donde se observa la relación entre el estado tiroideo y el consumo de yodo durante el embarazo. Las tres regiones mostraron diferencias en cuanto a yodurias y niveles de T4L. La región de Gipuzkoa presentó los valores de T4L más bajos y era, precisamente, donde la mayoría de embarazadas recibía suplementación farmacológica con yodo. En general, aquellas gestantes que consumían suplementos a dosis de 200 µg/día o superiores mostraban un mayor riesgo de tener elevados niveles de TSH durante la gestación.

Todos estos hallazgos hacen necesaria una mayor evidencia científica sobre los beneficios, y los riesgos, que puede aportar el consumo de suplementos de yodo durante el embarazo, especialmente si tratamos con poblaciones yodosuficientes. Concretamente, en la población de gestantes habría que valorar adecuadamente el balance riesgo-beneficio antes de prescribir una suplementación farmacológica con yodo<sup>31</sup>.

Debido a que tanto el efecto de un consumo excesivo de yodo como de una ingesta inferior a la recomendada podrían aumentar el riesgo de disfunción tiroidea durante la gestación y de efectos reproductivos adversos, sería adecuado asegurar un nivel óptimo de ingesta de yodo en la población de embarazadas, conociendo la situación de partida.

## ARTÍCULO 2.

### *Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain.*

Los resultados del segundo artículo que compone esta tesis muestran una asociación inversa entre los niveles de TSH y T4L, durante la primera mitad del embarazo, y el peso al nacimiento, manteniéndose esta asociación para T4L incluso cuando los análisis de hormonas tiroideas se limitaban dentro del rango normal. Esta relación se confirma con el resultado de la asociación entre elevados niveles de T4L maternos y un mayor riesgo de recién nacido PEG. Además, el grupo de gestantes hipotiroxinémicas resultó tener hijos con un peso al nacer significativamente más alto que el grupo de eutiroideas. Se observó también una asociación entre hipertiroidismo y GEG, aunque

sin alcanzar significación estadística en el análisis multivariante.

En la última década, varios estudios de cohortes examinaron los efectos potenciales de la disfunción tiroidea subclínica materna sobre el peso al nacer y/o el parto prematuro, pero los resultados no fueron uniformes<sup>18-21,42,43,75,76,87</sup>.

En cuanto a la **prematuridad**, algunos autores encuentran asociación entre el hipotiroidismo subclínico materno, o elevados niveles de TSH, y el parto pretérmino<sup>19,20</sup>, pero en cambio otros estudios no muestran dicha asociación<sup>75,76</sup>. En nuestro estudio, la variable prematuridad no se asoció significativamente con ninguno de los estatus tiroideos descritos, resultado que quizás podría deberse a los pocos casos de nacimientos prematuros registrados en las cohortes de Gipuzkoa y Sabadell. Este resultado no permitió establecer otros puntos de corte antes de las 37 semanas de gestación.

Con respecto al **peso al nacimiento**, hay estudios en los que alteraciones tiroideas como hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo subclínico, o hipotiroxinemia gestacional, no han sido relacionadas con menor peso al nacer<sup>19,42,75,76</sup>. Sin embargo, el hipotiroidismo clínico sí que aparece relacionado con bajo peso al nacer o con retraso del crecimiento intrauterino<sup>42,76</sup>. Al igual que muestran nuestros resultados, los estudios de cohortes de Cleary-Goldman et al.<sup>87</sup>, Shields et al.<sup>21</sup> y *Generation R*<sup>88</sup>, también encontraron una relación inversa entre los niveles de T4L en la gestante y el peso del recién nacido, o un mayor riesgo de PEG asociado a mayores niveles de T4L.

Estos hallazgos junto con los mostrados en esta tesis, añaden más evidencia al hecho de que la función tiroidea materna puede tener un papel importante en la regulación del crecimiento fetal. Recientemente, hay autores que aseguran que las hormonas tiroideas pueden influir en el crecimiento fetal a través de acciones directas sobre el metabolismo materno y fetal<sup>83</sup>.

Algunos estudios realizados en gestantes eutiroideas han encontrado que niveles bajos de T4L se asocian a diabetes gestacional<sup>87,99</sup> y a desarrollar una mayor resistencia a la insulina<sup>100,101</sup>. Estas alteraciones van a suponer un aumento de la glucosa en sangre, lo que provocaría una mayor transferencia placentaria de glucosa desde la madre hacia el feto que, como consecuencia, podría repercutir en un aumento del peso fetal<sup>75,99</sup>.

Por otro lado, niveles elevados de hormonas tiroideas maternas podrían ser capaces de inducir un estado catabólico en el feto<sup>83</sup>. En un estudio llevado a cabo en ges-

tantes que presentaban resistencia a hormonas tiroideas<sup>102</sup>, resultó que niveles elevados de T4L y de T3 se asociaban con un menor peso al nacer. A pesar de los altos niveles de hormonas tiroideas de esta población de gestantes, los individuos con resistencia a estas hormonas son considerados eutiroideos, lo que permitió evaluar el efecto de los elevados niveles de hormonas tiroideas maternas sobre el feto sin el efecto metabólico simultáneo de un exceso de hormonas en la madre, o el potencial efecto nocivo de anticuerpos asociados con tirotoxicosis autoinmune. Esta asociación se encontró igualmente en ensayos realizados con ratones en los que los receptores de hormonas tiroideas habían sido modificados genéticamente<sup>103</sup>.

Por estos motivos, en el segundo artículo de esta tesis, se analizó la diabetes gestacional como posible factor de confusión de las asociaciones encontradas, pero finalmente se descartó porque no se relacionó significativamente con los resultados del estudio, ni modificó los efectos de las hormonas tiroideas al incluir esta variable en los modelos.

Otra de las asociaciones encontradas en este artículo es la mostrada en el grupo de mujeres con hipertiroidismo, en el que apareció un mayor riesgo de tener hijos GEG. Esta asociación resulta ser consistente con el patrón observado en nuestro estudio de un aumento más pronunciado en el peso al nacer en relación con niveles más bajos de TSH. Sin embargo, este hallazgo debe ser tomado con cautela, dada la pérdida de significación estadística en el análisis ajustado, y porque la mayoría de los estudios previos que evaluaron el impacto del hipertiroidismo clínico materno encontraron justamente la relación inversa, un mayor riesgo de bajo peso al nacer e hijos PEG<sup>42,104</sup>. Únicamente Männistö et al.<sup>75</sup> observaron una asociación similar, pero resultó no ser significativa después de ajustar por la variable paridad.

Parece ser que tanto el hipo- como el hipertiroidismo pueden influir en la ganancia de peso por parte de la madre y en el riesgo de que desarrolle una diabetes gestacional<sup>42,99</sup>, por lo que estas dos variables podrían estar actuando como mediadores entre el estatus tiroideo de la madre y el peso al nacer de su descendencia. En nuestros datos, la ganancia de peso de la madre durante el embarazo se relacionó con los resultados de peso al nacimiento, pero en cambio, no se asoció con la función tiroidea materna. En los modelos estadísticos finales se incluyó la variable de ganancia de peso materno, pero los análisis de sensibilidad mostraron que la exclusión de dicha



variable no afectaba a los resultados. Por otra parte, la diabetes gestacional tampoco modificó la variable de estatus tiroideo ni las variables resultado, por lo que finalmente fue excluida del modelo.

Sin embargo, ni la ingesta de yodo de la madre ni su yoduria se asociaron con los resultados reproductivos estudiados (peso al nacer y prematuridad). En esta relación podrían intervenir otro tipo de factores, no estudiados en este trabajo, como los trastornos autoinmunes maternos o el momento de la gestación.

## 7.2. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

### FORTALEZAS

Este estudio cuenta con varios puntos destacables. En primer lugar, su diseño aporta muchas ventajas, dado que al tratarse de un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo, nos permite conocer tanto datos trasversales como la evolución de determinados parámetros de una amplia población repartida en varias comunidades autónomas españolas. Este es el primer estudio realizado en España, con un tamaño muestral tan grande, que analiza la ingesta de yodo y el estatus tiroideo en embarazadas sanas. La ingesta de yodo ha podido ser analizada desde diversas fuentes (consumo de alimentos, sal yodada y suplementos farmacológicos), pudiendo ser comparada con la concentración de este elemento en la orina de las gestantes estudiadas.

Entre los parámetros recogidos hay que recalcar la importancia de los biomarcadores de la función tiroidea en población gestante. Estos datos no son analizados de manera sistemática en las embarazadas de nuestro país, por lo que resulta una información hasta ahora desconocida en una población tan amplia como la de este estudio. Además, otro punto fuerte es la normalización de los marcadores de la tiroides por edad gestacional.

Otro aspecto importante es que la recogida de los datos sociodemográficos, clínicos y nutricionales se ha efectuado mediante entrevistas personales realizadas por personal debidamente entrenado. Cabe también mencionar la cantidad de posibles variables de confusión que han sido convenientemente controladas.

## LIMITACIONES

Todos los estudios de cohortes tienen, *a priori*, el inconveniente de que se producen muchas pérdidas de seguimiento, a pesar del esfuerzo realizado por todos los que hemos trabajado en el Proyecto INMA. El hecho de que la muestra poblacional estudiada sea de cuatro cohortes independientes, aunque con un mismo objetivo, pone de manifiesto algunas diferencias difíciles de controlar. Por ejemplo, algunos análisis categóricos han visto limitado el tamaño de la muestra, por lo que han podido sufrir falta de potencia muestral. Esto ocurre, por ejemplo, en el análisis de los casos de nacimientos prematuros de las cohortes de Gipuzkoa y de Sabadell (3,5% en ambos casos). El porcentaje resulta demasiado bajo, ya que según el Instituto Nacional de Estadística, el 7% de los niños que nacen en España lo hacen antes de la semana 37 de gestación. Quizás este dato sea debido a posibles pérdidas de seguimiento tras el nacimiento.

Una de las limitaciones principales que presenta este estudio es la ausencia de datos sobre anticuerpos antitiroideos en la muestra de gestantes estudiada. Este biomarcador hubiera sido interesante conocerlo dado que la autoinmunidad tiroidea también se ha considerado por varios autores como un desencadenante de complicaciones reproductivas<sup>75,80,87</sup>. Otro de los aspectos que habría mejorado el estudio hubiera sido la medición de la función tiroidea materna en diferentes momentos de la gestación. Debido al hecho de que durante la gestación se producen alteraciones fisiológicas en los niveles de hormonas tiroideas, con una única medición de los valores de estas hormonas en la primera mitad del embarazo, no podemos evaluar si la disfunción tiroidea ha sido transitoria, o permanente.

En relación a la medición de la ingesta nutricional de yodo, cabe cierto error en las estimaciones realizadas a través de un CFA, en el que a pesar de indicar el tamaño de las porciones y la frecuencia de la ingesta de cada alimento, la respuesta es muy subjetiva. Además, existe variabilidad en cuanto al contenido en yodo en los alimentos o en el agua de bebida, dado que va a depender de su procedencia. Otra variable que podría haber alterado los resultados es la manera de cocinar los alimentos, ya que disminuirá en mayor o menor medida la cantidad de yodo que contienen. Concretamente, la pregunta del CFA relacionada con el consumo de sal yodada puede dar lugar

a equívoco si la mujer entrevistada no conoce con certeza el tipo de sal que consume. De todas formas, el CFA utilizado fue validado como instrumento de evaluación dietética<sup>105</sup> y, además de ser válido y reproducible, es la herramienta más recomendable en este tipo de estudios ya que cuenta con múltiples ventajas: fácil y rápido de procesar, bajo coste, evalúa la ingesta habitual en el pasado y es adecuado para clasificar dieta individuos/grupo.

Otro aspecto que podría haber mejorado los resultados es la medida de la CIU, puesto que depende de la ingesta de yodo reciente. Una medición durante 24 horas hubiera resultado más exacta. Aunque, por otra parte, este tipo de medidas en un estudio de cohortes habría complicado mucho la participación de las gestantes en el estudio.

### 7.3. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

---

Los resultados expuestos en esta tesis ofrecen una visión actual sobre los niveles de yodo en población gestante sana, hasta ahora desconocidos en las cuatro áreas de estudio, que podrían constituir una referencia para la Salud Pública.

Estos últimos años se ha extendido la recomendación de la suplementación con yodo en mujeres embarazadas, sin conocer realmente la ingesta nutricional de yodo que realizan ni sus niveles de hormonas tiroideas. Por tanto, los datos aportados en esta tesis esclarecen el estado nutricional de una amplia población de embarazadas en España, y reabre el debate sobre la necesidad de decidir si es adecuado, o no, una suplementación con yodo a todas las embarazadas, y qué dosis sería la más conveniente. Antes de recomendar una suplementación farmacológica enriquecida en yodo al colectivo de gestantes y de mujeres en edad fértil, se debería potenciar el consumo de sal yodada y de alimentos ricos en este micronutriente, fundamentalmente derivados lácteos y pescado. Aunque la baja prevalencia de consumo de este tipo de sal enriquecida en yodo puede llevar a una situación de yododeficiencia, bien es cierto que, en muchos casos, existe una restricción a las embarazadas en el consumo de sal por los posibles problemas de hipertensión, retención de líquidos, etc., que puede conllevar el consumo excesivo de este condimento. Por este motivo, la recomendación de consu-

mir sal yodada debe extenderse a mujeres en edad fértil, para que en el momento de enfrentarse fisiológicamente a un embarazo dispongan de unas buenas reservas de yodo intratiroideo, y así no se expongan a posibles alteraciones tiroideas durante la gestación, ni vean comprometido el desarrollo de su futuro hijo. Quizás una posible estrategia desde Salud Pública podría estar dirigida a los ginecólogos y a las matronas de atención primaria, para que conocieran el consumo de sal yodada y alimentos ricos en yodo que hace cada embarazada antes de recomendar un suplemento farmacológico, o en el caso de recomendarlo, adecuar la dosis necesaria para cada caso. Así se evitarían prescripciones excesivas en las mujeres que toman suficiente yodo, pudiendo desencadenar posibles trastornos tanto en la madre como en el feto.

Como la función tiroidea materna parece tener un papel importante en la regulación del crecimiento y desarrollo fetal, incluso sin una disfunción tiroidea materna previa, cabe reflexionar sobre la necesidad del cribado sistemático de hormonas tiroideas en la primera visita prenatal, para detectar posibles alteraciones tiroideas. Son varios los investigadores a favor de este cribado<sup>106,107</sup>, pero es un tema muy controvertido ya que no existe acuerdo en establecer los rangos de normalidad de hormonas tiroideas en función de la edad gestacional. Para establecer una conclusión definitiva al respecto habría que realizar estudios con una muestra poblacional más grande, y así poder definir los rangos de normalidad según el trimestre de gestación. Otro aspecto importante es que habría que demostrar la relación riesgo-beneficio de los tratamientos hormonales que se necesitarían en el caso de tener que corregir algún tipo de disfunción tiroidea gestacional, incluyendo alteraciones tiroideas subclínicas.

## 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A continuación se exponen las **conclusiones** principales de este trabajo:

1. Se observa gran variabilidad en la situación nutricional de yodo de las embarazadas en las cuatro áreas estudiadas, fundamentalmente como consecuencia de las diferencias en la prevalencia del consumo de sal yodada y en las prácticas de prescripción preventiva de suplementos farmacológicos de yodo.
2. La ingesta de yodo sólo a través de la dieta es insuficiente para alcanzar los requerimientos de yodo durante el embarazo.
3. El uso de suplementos farmacológicos con altas dosis de yodo, en embarazadas que consumen sal yodada, conduce a una ingesta excesiva de yodo.
4. La estimación de la ingesta de yodo, medida a través del consumo de alimentos, sal yodada y suplementación farmacológica, se asocia con los niveles de yodo en orina.
5. La ingesta de yodo estimada a través de cuestionarios es superior a la estimada a partir de los niveles de yoduria medidos en una muestra única de orina.
6. Ni la ingesta de yodo ni la yoduria de las gestantes, medidas antes de la semana 24 de gestación, presentaron relación alguna con el peso al nacimiento y el riesgo de prematuridad.
7. Los niveles de TSH y T4L analizados durante la primera mitad del embarazo han mostrado estar inversamente relacionados con el peso al nacer.

8. Las gestantes con mayores niveles de T4L presentaron mayor riesgo de riesgo de tener hijos PEG, y ésta asociación se mantuvo también en aquellas embarazadas con niveles de T4L dentro del rango normal.
9. La media del peso al nacer en el grupo de gestantes hipotiroxinémicas fue significativamente más alta que en el grupo de gestantes eutiroideas.
10. La variable prematuridad no se asoció con ninguna de las disfunciones tiroideas observadas.

Algunas de las **recomendaciones** que cabría realizar tras los resultados obtenidos en este trabajo son:

1. La suplementación farmacológica con yodo a las gestantes estudiadas no siempre está justificada. Antes de recomendar un suplemento de yodo habría que valorar la ingesta de yodo (sal yodada, alimentos ricos en yodo) que realiza la embarazada.
2. En caso de resultar un consumo deficiente de este micronutriente por parte de la gestante, o un posible déficit de yodo durante el embarazo, se debería valorar la dosis suplementaria necesaria, prescribiendo la más adecuada.
3. Se necesitan más estudios para corroborar las recomendaciones actuales de ingesta de yodo durante el embarazo, teniendo en cuenta la situación nutricional de yodo previa de las embarazadas, así como las equivalencias entre ingesta y excreción de yodo durante la gestación.
4. Sería recomendable establecer un programa universal de consumo de sal yodada que garantizara el adecuado estado nutricional de yodo de las mujeres en edad fértil, con el fin de evitar los riesgos tanto del déficit como del consumo excesivo de yodo durante el embarazo.

5. Existe la necesidad de establecer rangos de hormonas tiroideas específicos para población gestante, según el trimestre de gestación.
  
6. Se requieren más estudios para poder verificar la asociación inversa observada entre T4L y crecimiento fetal, con el fin de poder valorar posibles mecanismos, así como el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino asociado a variaciones de esta hormona, incluso dentro del rango normal.







## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Haddow J, Palomaki G, Allan W, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549-555.
2. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77:217-220.
3. Morreale de Escobar G, Obregón M, Escobar del Rey F. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007;10(12):1554-1570.
4. Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):155-159.
5. Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, et al. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol*. 2011;173(7):804-812.
6. Stagnaro-Green A, Glinooer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):167-181.
7. ICCIDD. Iodine requirements in pregnancy and infancy. *IDD Newsletter*. 2007;23(1).
8. Teng W, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*. 2006;354:2783-2793.
9. Casey B, Leveno K. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1283-1292.
10. Morreale de Escobar G, Obregón M, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):3975-3987.
11. Morreale de Escobar G, Obregón M, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):U25-U37.
12. Morreale de Escobar G, Obregón M, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):225-248.

13. Conselleria de Sanitat. Yodo y salud perinatal. Informe técnico y recomendaciones. 2008.
14. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid*. 2001;11(5):471-481.
15. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007;10(12):1542-1546.
16. Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini G, García A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-68.
17. Benhadi N, Wiersinga W, Reitsma J, Vrijkotte T, Bonse G. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(6):985-991.
18. Allan W, Haddow J, Palomaki G, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: Implications for population screening. *J Med Screen*. 2000;7(3):127-130.
19. Casey B, Dashe J, Wells C, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-245.
20. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden J, Davies T, Scholl T. The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid*. 2005;15(4):351-357.
21. Shields B, Knight B, Hill A, Hattersley A, Vaidya B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E934-E938.
22. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(3):365-370.
23. Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, Tamir A, Hochberg Z. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function. *Obstet Gynecol*. 2003;102(2):232-241.
24. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, González-Romero S, et al. Iodine concentration in cow's milk and its relation with urinary iodine concentrations in the population. *Clin Nutr*. 2011;30(1):44-48.

25. Prieto G, Torres M, Francés L, et al. Nutritional status of iodine in pregnant women in Catalonia (Spain): Study on hygiene-dietetic habits and iodine in urine. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11(1):17.
26. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 2006. 10ª ed. Pirámide, Madrid.
27. Ortega R, López-Sobaler A, Ballesteros J, et al. Estimation of salt intake by 24 h urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. *Br J Nutr*. 2011;105(05):787-794.
28. Institute of Medicine (US). Panel on Micronutrients, Institute of Medicine (US). Food, Nutrition Board. DRI, dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: A report of the panel on micronutrients, food and nutrition board, Institute of Medicine. In: National Academies Press; 2001:258-289.
29. International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, United Nations Children's Fund, World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 3<sup>rd</sup> ed. 2007.
30. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for iodine. *EFSA Journal*. 2014;12(5):3660.
31. Rebagliato M, Murcia M, Espada M, et al. Iodine intake and maternal thyroid function during pregnancy. *Epidemiology*. 2010;21(1):62-69.
32. Velasco I, Santiago P, Anarte M, Soriguer F. Seguridad de la suplementación con yodo durante la gestación en regiones con déficit leve-moderado de yodo. *Med Clínica*. 2009;132:565-567.
33. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: An observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):762-768.

34. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Suplementación con yodo durante el embarazo y la lactancia. Toma de posición del grupo de trabajo de trastornos relacionados con la deficiencia de yodo y disfunción tiroidea de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(1):27-34.
35. Arena J, Emparanza J, Espada M, Urtiaga J, Collado V, Gómez P. Déficit nutricional de yodo en la embarazada. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad Autónoma del País Vasco.* 2002;14:11-13.
36. Díaz-Cadorniga F, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: Situación actual. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(1):2-13.
37. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), et al. Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50:266-266.
38. Kennedy E, Meyers L. Dietary reference intakes: Development and uses for assessment of micronutrient status of women—a global perspective. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(5):1194S-1197S.
39. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: Conclusions and recommendations of the technical consultation. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1606-1611.
40. Becker D, Braverman L, Delange F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: Recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2006;16(10):949-951.
41. Bergoglio L, Mestman J. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2006;40(3):399-418.
42. Casey B, Dashe J, Wells C, McIntire D, Leveno K, Cunningham F. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2, Part 1):337-341.
43. Casey B, Dashe J, Spong C, McIntire D, Leveno K, Cunningham F. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1129-1135.

44. World Health Organization. Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency. *Geneva: World Health Organization*. 2004.
45. López García-Franco A, Arribas Mir L, Bailón Muñoz E, et al. Actividades preventivas en la mujer. *Aten Primaria*. 2012;44(Supl. 1):65-80.
46. López Rodríguez M, Sánchez Méndez J, Martínez S, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas: Controversias, evidencias y recomendaciones. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2010;34(4):117-128.
47. Orito Y, Oku H, Kubota S, et al. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: Relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1683-1688.
48. Velasco I, Carreira M, Santiago P, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3234-3241.
49. Bülow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, et al. An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: A prospective population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3122-3127.
50. Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA mother and child cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):944-953.
51. De Santiago J, Pastor J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Deficiencia de yodo y función tiroidea en la embarazada. *Endocrinol Nutr*. 1999;46(Supl 1):7.
52. Grupo para el estudio de la yododeficiencia de la Sociedad Gallega de Endocrinología y Nutrición. Deficiencia de yodo en gestantes de la Comunidad Gallega. *Endocrinología*. 2001;48(Supl 2):62.

53. González Mateo MC, Fernández Fernández M, Díez Hernández A, Delgado Gómez M, García Menéndez L, Díaz Cadorniga F. Bocio, función tiroidea y excreción de yodo en gestantes de la zona de el Bierzo. *Endocrinol Nutr.* 2002;49(9):289-292.
54. Jaén Díaz JI, de Castro FL, Cordero García B, Santillana Balduz F, Sastre Marcos J, dal Gesso CM. Enfermedad tiroidea y estado de yodación en el primer trimestre del embarazo. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(5):196-201.
55. Rodríguez I, Luna R, Rios M, Fluiters E, Paramo C, Garcia-Mayor RV. Iodine deficiency in pregnant and fertile women in an area of normal iodine intake. *Med Clin (Barc).* 2002;118(6):217-218.
56. Vila L, Muñoz J, Casmitjana R, et al. Estudio de la deficiencia de yodo de la población gestante de los Pirineos. *Endocrinol Nutr.* 2002;49(supl 1):5.
57. Garcia-Delgado C, Delgado E, Díaz-Cadornica F, Álvarez J, Valdés M, Méndez A. Estudio sobre nutrición de yodo en embarazadas asturianas. *Endocrinol Nutr.* 2003;50(Supl 2):5-6.
58. Aguayo A, Grau G, Espada M, et al. Valoración de la función tiroidea, anticuerpos antitiroideos y yoduria durante el embarazo. XXVII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (Oviedo). *An Pediatr (Barc).* 2006;64(3):298.
59. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, et al. Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc).* 2004;122(12):449-453.
60. Sanchez-Vega J, del Rey FE, Farinas-Seijas H, de Escobar GM. Inadequate iodine nutrition of pregnant women from Extremadura (Spain). *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):439-445.
61. Ruiz AM, Martínez EG, Rodríguez MÁR, et al. Yododeficiencia en mujeres gestantes del área sanitaria de Palencia (España). *Endocrinol Nutr.* 2009;56(10):452-457.
62. Murcia M, Rebagliato M, Espada M, et al. Iodine intake in a population of pregnant women: INMA mother and child cohort study, Spain. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64(12):1094-1099.

63. Vioque J, Quiles J. Encuesta de nutrición y salud de la Comunidad Valenciana. Alicante: Departamento Salud Pública, 2003. *Universidad Miguel Hernández, Alicante*. 2003.
64. Peris Roig B, Calvo Rigual F, Tenias Burillo JM, Merchante Alfaro A, Presencia Rubio G, Miralles Dolz F. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(1):9-12.
65. Ramón R, Ballester F, Rebagliato M, et al. The environment and childhood research network («INMA» network): Study protocol. *Rev Esp Salud Pública*. 2005;79(2):203-220.
66. Ribas-Fitó N, Ramón R, Ballester F, et al. Child health and the environment: The INMA Spanish study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(5):403-410.
67. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Metabolismo de las hormonas tiroideas y el yodo en el embarazo. Razones experimentales para mantener una ingesta de yodo adecuada en la gestación. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(Supl 1):7-17.
68. Bernal J. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central. *An Esp Pediatr*. 2002;56(Supl 4):38-41.
69. Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(Suppl 6):1453-1462.
70. Bernal J. Mecanismos de regulación por hormona tiroidea en el desarrollo neural. *Endocrinol Nutr*. 2001;48(7):202-216.
71. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernández JJ, Pérez Corral B, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(2):85-91.
72. Millar L, Wing D, Leung A, Koonings P, Montoro M, Mestman J. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):946-949.
73. Zhang Y, Liu J, Gao J, Yang J, Bian X. Influential and prognostic factors of small for gestational age infants. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(4):386.
74. Leung A, Millar L, Koonings P, Montoro M, Mestman J. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1993;81(3):349-353.

75. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: A prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):772-779.
76. Meenakshi T, Vinita D, Suneeta M, Anjoo A, Monashis S. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(2):215-220.
77. Negro R, Soldin OP, Obregon M, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract.* 2011;17(3):422-429.
78. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology.* 2013;24(1):150-157.
79. Su P, Huang K, Hao J, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: A prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3234-3241.
80. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E920-E924.
81. De Luis D, Aller R, Izaola O. Problemática de la deficiencia de yodo durante la gestación. *An Med Interna (Madrid).* 2005;22(9):445-448.
82. Galofré Ferrater J, Davies T. Utilidad clínica de los anticuerpos antitiroideos. *Rev Med Univ Navarra.* 2008;52(2):2-8.
83. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol.* 2014;221(3):R87-R103.
84. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine interactions in the control of fetal growth. *Maternal and Child Nutrition: The First 1000 Days Nestlé Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;74:91-102.
85. Morovat A, Dauncey MJ. Effects of thyroid status on insulin-like growth factor-I, growth hormone and insulin are modified by food intake. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(1):95-103.



86. Wang S, Teng W, Li J, Wang W, Shan Z. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):322-325.
87. Cleary-Goldman J, Malone F, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85-92.
88. Medici M, Timmermans S, Visser W, et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: The generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):59-66.
89. Alvarez-Pedrerol M, Guxens M, Mendez M, et al. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):423-429.
90. Guxens M, Ballester F, Espada M, et al. Cohort profile: The INMA--Infancia y Medio Ambiente--(Environment and Childhood) Project. *Int J Epidemiol*. 2012;41(4):930-940.
91. Andersen S, Karmisholt J, Pedersen KM, Laurberg P. Reliability of studies of iodine intake and recommendations for number of samples in groups and in individuals. *Br J Nutr*. 2008;99(04):813-818.
92. Laurberg P, Andersen S, Bjarnadóttir R, et al. Evaluating iodine deficiency in pregnant women and young infants--complex physiology with a risk of misinterpretation. *Public Health Nutr*. 2007;10(12):1547-1552.
93. Soldin OP. Controversies in urinary iodine determinations. *Clin Biochem*. 2002;35(8):575-579.
94. Soriguer F, García-Fuentes E, Gutiérrez-Repiso C, et al. Iodine intake in the adult population. Di@bet.es Study. *Clin Nutr*. 2012;31(6):882-888.
95. Vila L, Serra-Prat M, de Castro A, et al. Iodine nutritional status in pregnant women of two historically different iodine-deficient areas of Catalonia, Spain. *Nutrition*. 2011;27(10):1029-1033.

96. Glinoer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: Importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):133-152.
97. Santiago P, Velasco I, Muela JA, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr.* 2013;110(05):831-839.
98. Sang Z, Wei W, Zhao N, et al. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1363-E1369.
99. Duntas L, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol.* 2011;75(1):1-9.
100. Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodríguez P, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3717-3723.
101. Roos A, Bakker S, Links T, Gans R, Wolffenbuttel B. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):491-496.
102. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss R, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA.* 2004;292(6):691-695.
103. Alonso M, Goodwin C, Liao X, Page D, Refetoff S, Weiss RE. Effects of maternal levels of thyroid hormone (TH) on the hypothalamus-pituitary-thyroid set point: Studies in TH receptor  $\beta$  knockout mice. *Endocrinology.* 2007;148(11):5305-5312.
104. Andersen S, Olsen J, Wu C, Laurberg P. Low birth weight in children born to mothers with hyperthyroidism and high birth weight in hypothyroidism, whereas preterm birth is common in both conditions: A Danish national hospital register study. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):135-144.
105. Vioque J, Navarrete-Muñoz E, Giménez-Monzó D, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a mediterranean area. *Nutr J.* 2013;12(1):26.

106. Vila L, Velasco I, González S, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: Está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):547-560.
107. Pop V, Kuijpers J, van Baar A, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(2):149-155.





## ANEXO 1: Tabla suplementaria 4. Artículo 2.

Supplementary Table 4. Association between thyroid dysfunctions during pregnancy, birthweight and prematurity, in different cohort studies.

<i>Source</i>	<i>Collection</i>	<i>Country</i>	<i>N</i>	<i>Time</i>	<i>Thyroid dysfunction</i>	<i>Birthweight</i>	<i>Prematurity</i>
Allan et al. <sup>7</sup> (2000)	1990- 1992	USA	9403	2 <sup>nd</sup> trim.	TSH $\geq$ 6	→	→
Casey et al. <sup>9</sup> (2005)	2000- 2003	USA	17298	$\leq$ 20 wg	SC Hypothyroidism	→	↑ ( $\leq$ 34 wg)
Casey et al. <sup>10</sup> (2006)	2000- 2003	USA	25765	$\leq$ 20 wg	SC Hyperthyroidism	→	-
Casey et al. <sup>11</sup> (2007)	2000- 2003	USA	25765	$\leq$ 20 wg	SC Hypothyroidism Hypothyroxinemia	→ →	↑ ( $\leq$ 34 wg) →
Cleary- Goldman et al. <sup>12</sup> (2008)	1999- 2002	USA	10990	1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> trim.	Hypothyroxinemia SC Hypothyroidism	↑ (1 <sup>st</sup> trim.) →	↑ (1 <sup>st</sup> trim.) →
Männistö et al. <sup>13</sup> (2009)	1985- 1986	Finland	9247	$\leq$ 20 wg	SC Hypothyroidism C Hypothyroidism SC Hyperthyroidism C Hyperthyroidism	→ → → ↑	→ → → →
Meenakshi et al. <sup>14</sup> (2010)	2005- 2008	India	633	13-26 wg	SC Hypothyroidism C Hypothyroidism SC Hyperthyroidism C Hyperthyroidism	→ → → →	→ → - -

<i>Source</i>	<i>Collection</i>	<i>Country</i>	<i>N</i>	<i>Time</i>	<i>Thyroid dysfunction</i>	<i>Birthweight</i>	<i>Prematurity</i>
Shields et al. <sup>15</sup> (2011)	NS	UK	616	28 wg	ft <sub>4</sub>	↓	-
Wang et al. <sup>16</sup> (2012)	2007-2009	China	756	≤12 wg	SC Hypothyroidism	→	→
Medici et al. <sup>17</sup> (2013)	2002-2006	The Netherlands	4464	1 <sup>st</sup> -2 <sup>nd</sup> trim.	ft <sub>4</sub>	↓	→
Korevaar et al. <sup>18</sup> (2013)	2002-2006	The Netherlands	5971	1 <sup>st</sup> trim.	Hypothyroxinaemia	-	↑
Andersen et al. <sup>19</sup> (2013)	1978-2006	Denmark	1638338	Before, during (20-45 wg) and after pregnancy	C Hypothyroidism C Hyperthyroidism	↑ ↓	↑ ↑
<b>This study</b>	<b>2003-2008</b>	<b>Spain</b>	<b>2170</b>	<b>&lt;24 wg</b>	<b>ft<sub>4</sub></b>	↓	→
					<b>TSH</b>	→	→
					<b>Hypothyroxinaemia</b>	↑	→
					<b>Hypothyroidism</b>	→	→
					<b>Hyperthyroxinaemia</b>	→	→
					<b>Hyperthyroidism</b>	→	→

↓, negative association; ↑, positive association; →, no association; —, not studied; NS, not specified; trim., trimester; wg, weeks of gestation.

Fuente: León G, Murcia M, Rebagliato M, Alvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M, Iñiguez C, Fernández Somoano A, Blarduni E, Foradada CM, Tardón A, Vioque J. *Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain.* Paediatric and Perinatal Epidemiology 2015; 29(2):113-122.

## ANEXO 2: Cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA)

### CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Nº 1

Estimada Sra., esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido en los últimos meses desde que está embarazada. Con ello tratamos de averiguar el papel que puede jugar la dieta en relación al desarrollo de su embarazo y de su futuro hijo. Sus respuestas serán muy útiles, y por ello le rogamos preste su máxima atención y colaboración. Cuando un alimento no se adapte plenamente a su consumo habitual, trate de aproximar su respuesta a las cantidades indicadas, con la ayuda de los ejemplos e indicaciones que se le den.

Para cada alimento, señalar cuántas veces como media ha tomado la cantidad que se indica durante los tres últimos meses. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, en el caso del huevo, considere cuando lo toma solo (Ej. frito o cocido) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos. Si en estos tres meses ha venido comiendo una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar "1 por día". No debe considerar el huevo que va con los productos de bollería o dulces.

	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
<b>I. LÁCTEOS</b>									
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
2. Leche semi-desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3. Leche desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4. Leche condensada (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
5. Nata o crema de leche (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6. Yogur entero (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7. Yogur desnatado (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9. Queso curado, semi-curado, o cremoso (un trozo, 50 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
10. Natillas, flan, puding (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
11. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
<b>II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS</b>									
12. Huevos de gallina (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
13. Pollo CON piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14. Pollo SIN piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
17. Hígado de ternera, cerdo, pollo (1 plato, ración o pieza mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18. Vísceras: callos, sesos, mollejas ( 1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
19. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela, (1 ración de unos 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20. Salchichas y similares (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22. Hamburguesa (una mediana, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
23. Tocino, beicon, panceta (2 tiras o lonchas, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24. Pescado frito variado (1 plato mediano o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
25. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
26. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito, (plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27. Otros pescados azules: caballa, sardinas, boquerón/anchovas, salmón	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28. Una lata pequeña de conserva de atún o bonito en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29. Una lata pequeña de conserva de sardinas o caballa en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
30. Pescados en salazón y/o ahumados: anchoas, bacalao, salmón (media ración, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
31. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
32. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
33. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

No olvidar marcar todas las casillas

III. VERDURAS, LEGUMBRES.	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
34. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
35. Col, coiflor, brócolis cocinadas (1 plato mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
36. Lechuga, endibias, escarola (1 plato mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
37. Tomate (uno mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
38. Cebolla (una mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
39. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
40. Judías verdes cocinadas (1 plato)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
41. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
42. Pimientos (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
43. Alcachofas (una ración o plato mediano, 100 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
44. Espárragos (una ración o plato)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
45. Maíz hervido (plato o lata pequeña, 82 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
46. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
IV. FRUTAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
47. Naranjas, mandarinas (Una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
48. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
49. Plátano (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
50. Manzana, pera (una mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
51. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
52. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
53. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
54. Prunas, ciruelas frescas/secas (una, 37 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
55. Kiwi (una unidad)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
56. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
57. Frutos secos: almendras, cacahuets, piñones, avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
58. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde, 60 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
59. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
60. Cereales desayuno (30 g en seco)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
61. Patatas fritas (1 ración o plato, 100 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
62. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
63. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
64. Arroz cocinado (1 plato mediano)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
65. Pastas: espaguetis, fideos, macarrones y similares (1 plato)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
66. Pizza (1 porción o ración, 200 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
VI. ACEITES, GRASAS Y DULCES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
67. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
68. Otros aceites vegetales (idem): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
69. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
70. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
71. Galletas tipo María (1 galleta)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
72. Galletas con chocolate (1 galleta doble)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
73. Bollería: croissant, donut, magdalena, bizcocho, tarta o similar (uno o porción)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
74. Chocolate, bombones y similares (1 barra o 2 bombones)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
75. Chocolate en polvo, cola-cao y similares (1 cucharada sopera)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

No olvidar marcar todas las casillas



VII. BEBIDAS Y MISCELÁNEAS	Nunca o <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
77. Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
78. Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
79. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
80. Cerveza sin alcohol (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
81. Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
82. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
83. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. coca-cola, fanta) (Uno, 250 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
84. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. coca-cola o pepsi light) (Uno, 250 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
85. Agua del grifo (1 vaso, 250 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
86. Agua embotellada sin gas (1 vaso, 250 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
87. Agua embotellada con gas (1 vaso, 250 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
88. Zumo de frutas envasado (1 vaso o envase de 200cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
89. Café (1 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
90. Café descafeinado (1 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
91. Sopa o puré de verduras (un plato)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
92. Croquetas de pollo, jamón (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
93. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritos (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
94. Mayonesa (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
95. Salsa de tomate (media taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
96. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
97. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
98. Ajo (1 diente)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
99. Mermeladas, miel (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
100. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
¿Consume algún otro alimento regularmente al menos una vez a la semana?	1	2	3	4	5	6	7	8	9
-----	1	2	3	4	5	6	7	8	9

No olvidar marcar todas las casillas

Consumo de suplementos vitamínicos o minerales. Referido desde los 3 meses previos a quedarse embarazada hasta ahora. ¿Ha tomado suplementos de vitaminas o minerales?...

Marca y presentación	Dosis semanal (comp/sem)	Fecha inicio (mes/año)	¿Sigue tomándolo?	Si no, fecha de finalización
a. Sal yodada	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
b. Leche con vit A+D	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
c. Leche rica en Calcio	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
d. Fibra/supl ricos en fibra	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
e. Multivitaminas	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
f. Acido fólico	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
g. Complejo A + E	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
h. Vitamina A	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
i. Vitamina E	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
j. Vitamina C	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
i. Hierro	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
j. Calcio	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
l. Complejo B	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
m. Zinc	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---
n. Otros Suplementos	-----	---/---/---	1 Si 2 No	---/---/---



ANEXO 3: Cuestionario semana 12 de embarazo

Pegar aquí etiqueta de  
identificación



**Momento de aplicación:**

<b>VISITA DE INCLUSIÓN (10-13 SG)</b>	<b>Cuestionario General de la Madre</b> <b>C. Frecuencia Alimentos n° 1</b>
<b>VISITA 28-32 SG</b>	<b>Cambios del Cuestionario General</b> <b>C. Frecuencia Alimentos n° 2</b> <b>Cuestionario Exposición Laboral</b> <b>C. Exposición Ambiental y Estilo de Vida</b>

**Cuestionario General de la Madre:**

- I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN**
- S. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**
- L. HISTORIA LABORAL**
- P. DATOS SOBRE EL PADRE**
  - PL. HISTORIA LABORAL DEL PADRE
  - PC. HISTORIA DE CONSUMO
- R. HISTORIA REPRODUCTIVA**
  - RP. HISTORIA OBSTÉTRICA PREVIA
  - RE. HISTORIA EMBARAZOS ANTERIORES
  - RAC. ANTICONCEPTIVOS
  - RA. EMBARAZO ACTUAL
- M. ANTECEDENTES MÉDICOS**
  - MF. ENFERMEDADES FAMILIARES
  - MC. ENFERMEDADES CRÓNICAS MADRE
  - MM. HISTORIA MÉDICA
- A. ANTECEDENTES ALÉRGICOS**
  - F. CONSUMO DE FÁRMACOS
  - V. VACUNAS
  - C. COMPLICACIONES
  - F. FINAL DE LA VISITA DE INCLUSIÓN (VI)

**ACTIVIDAD FÍSICA**

**Cuestionario Exposición Laboral Madre:**

- HISTORIA LABORAL EMBARAZO**
- PERIODO TRABAJADO**

**Cuestionario Exposición Ambiental y**

**Estilo de Vida Madre:**

- CASA**
  - DORMITORIO
  - COCINA
  - CALEFACCIÓN-AIRE ACONDICIONADO
  - EXTERIOR
- TABACO**
- ESTILOS DE VIDA**
  - COSMÉTICOS Y OTROS
  - USO Y CONSUMO DE AGUA
- TIEMPO-ACTIVIDAD Y DESPLAZAMIENTO**
- PERCEPCIONES SOBRE MEDIO AMBIENTE**

**Cuestionario Frecuencia Alimentos (CFA)  
de la madre**

- GRUPOS DE ALIMENTOS**
  - I. LÁCTEOS
  - II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS
  - III. VERDURAS, LEGUMBRES
  - IV. FRUTAS
  - V. PAN, CEREALES Y SIMILARES
  - VI. ACEITES, GRASAS Y DULCES
  - VII. BEBIDAS Y MISCELÁNEAS
- SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS O  
MINERALES**
- HÁBITOS DIETÉTICOS**

## CUESTIONARIO GENERAL: VISITA DE INCLUSIÓN (V<sub>1</sub>)

### DATOS PERSONALES DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE : .....

APELLIDOS: .....

FECHA DE NACIMIENTO:         DNI: .....

TARJETA SANITARIA (SIP):.....

CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA al que pertenece: .....

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL (NSS): .....

Nº HISTORIA CLÍNICA DE LA FE: .....

### DIRECCIÓN ACTUAL

Calle	Nº	Piso	Puerta
Municipio	CP		
Teléfono casa:		Teléfono trabajo:	
Teléfono(s) móvil(es):			
e-mail:			
Nº Teléfono de posibles contactos (familiares, amigos)			
Parentesco:	Teléfono:	Móvil:	

IDNUM

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

IDPreinclusión:

FECHA ÚLTIMA REGLA:   
 FECHA PROBABLE DE PARTO:

FECHA FIRMA CONSENTIMIENTO INFORMADO	
FECHA DE LA ENTREVISTA	
HORA INICIO DE LA ENTREVISTA	
LUGAR DE LA ENTREVISTA	
ACOMPANANTE ( <i>Indicar parentesco</i> )	
NOMBRE ENTREVISTADOR	

S. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

<b>S1. Lugar de nacimiento (municipio)</b>	<b>S2. Provincia/Región</b>	<b>S3. País</b>	S1 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> S2 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> S3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>S4. Grupo étnico:</b> ( <i>No realizar esta pregunta, contestar por observación y en caso de duda verificarlo</i> ) 1 Blanco 2 Asiático 3 Negro 4 Árabe (incluidos Norte de África y Oriente Medio) 5 Gitano 6 Nativo americano 7 Otros, especificar ..... 9 Ns/Nc			S4 <input type="text"/>
<b>S5. ¿Cuántos años lleva viviendo en su municipio actual? N° años</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <b> N° meses</b> <input type="text"/> <input type="text"/> S5a <input type="text"/> <input type="text"/> S5b <input type="text"/> <input type="text"/>			S5a <input type="text"/> <input type="text"/> S5b <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>S6. ¿Desde cuando vive en su casa actual? (mes, año)</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> S6 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			S6 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>S7. Si menos de 10 años, rellenar el cuadro siguiente (<i>hacia atrás empezando por el último domicilio hasta cubrir un máximo de 10 años</i>)</b>			
Calle, n°	Municipio/ Provincia/País	Desde (mes, año)	Hasta (mes, año)
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>S8. ¿En qué zona del municipio vive usted?</b> 1 Casco urbano o barrio periférico 2 Urbanización 3 Campo 9 Ns/Nc			S8 <input type="text"/>
<b>S9. ¿Cuál es su estado civil?</b> 1 Casada o pareja estable 2 Soltera 3 Separada o divorciada 4 Viuda 5 Otros, especificar ..... 9 Ns/Nc			S9 <input type="text"/>



## P. DATOS SOBRE EL PADRE

P1. ¿Qué edad tiene el padre?. Fecha de nacimiento          
o años

P1          
P1a

P2. ¿Cuál es su lugar de nacimiento?:

P2a. Municipio

P2b. Provincia/Región

P2c. País

P2a          
P2b          
P2c

.....

.....

.....

P3. ¿A qué grupo étnico pertenece? (raza de su pareja)

- 1 Blanco
- 2 Asiático
- 3 Negro
- 4 Árabe (incluidos Norte de África y Oriente Medio)
- 5 Gitano
- 6 Nativo americano
- 7 Otros, especificar .....
- 9 Ns/Nc

P3

P4. ¿Cuál es la talla del padre aproximada?     cm

P4

P5. ¿Cuál es el peso del padre aproximado?     Kg

P5

P6. ¿Qué nivel de estudios ha finalizado el padre? (no leer las opciones)

- 1 No sabe leer ni escribir
- 2 Sin estudios o estudios primarios incompletos
- 3 Estudios primarios (EGB, primaria, ESO)
- 4 Estudios secundarios (BUP, COU, FP)
- 5 Estudios universitarios
- 6 Otros (especificar).....

P6

## PL. HISTORIA LABORAL DEL PADRE

PL1. ¿Cuál es la situación laboral actual del padre?

- 1 Trabajador
- 2 Parado SI LA RESPUESTA ES 1 ó 4 PASAR A LA PREGUNTA PL3
- 3 Estudiante
- 4 Baja laboral Por: .....
- 5 Pensionista Por: .....
- 6 Otras(especificar) : .....
- 9 Ns/Nc

PL1

PL2. (Sólo si no está trabajando actualmente) ¿Ha trabajado el padre alguna vez durante los últimos 10 años?

PL2

- 1 Sí
  - 2 No
  - 9 Ns/Nc
- SI LA RESPUESTA ES NO o Ns/Nc PASAR A LA PREGUNTA PC1



IDNUM

**PL3. En relación con el trabajo actual y/o trabajos anteriores realizados por el padre durante los últimos 10 años, podría indicarnos (empezar por trabajo actual o último y continuar hacia atrás hasta cubrir los 10 años si ha habido otros trabajos previos)**

**Periodo de contrato:** *Tiempo trabajado en la empresa (fecha de entrada, fecha de salida)*  
**Actividad de la empresa:** *¿A qué se dedica la empresa?*  
**Puesto de trabajo:** *¿Qué puesto ocupa el trabajador en la empresa?*  
**Tareas:** *¿Qué tipo de tareas desempeña el trabajador en su trabajo?*  
**Exposiciones:** *¿El trabajador está expuesto en su trabajo a sustancias químicas (metales, disolventes, etc.), a agentes físicos (ruido, vibraciones, radiaciones, temperaturas extremas) o a agentes biológicos (bacterias, virus)? En caso afirmativo, especificar naturaleza y tipo de exposición.*

Periodo de contrato	Actividad de la empresa	Puesto de trabajo	Tareas	Exposiciones
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				
Desde ..... / ..... Hasta ..... / ..... Mes Año				

**PC. HISTORIA DE CONSUMO**

**PC1. Durante una semana normal, ¿cuántos vasos, copas o consumiciones acostumbra a tomar su pareja?**

	Entre semana	Fin de semana
a. Cerveza	□□	□□
b. Vino o cava	□□	□□
c. Coñac, licores	□□	□□
d. Whisky, ginebra, vodka, ron	□□	□□

PC1ae	□□	PC1af	□□
PC1be	□□	PC1bf	□□
PC1ce	□□	PC1cf	□□
PC1de	□□	PC1df	□□

**R. HISTORIA REPRODUCTIVA****RP. HISTORIA OBSTÉTRICA PREVIA**

RP1. ¿Cuántos embarazos en total, aparte del actual, ha tenido Ud.?

RP1 

SI LA RESPUESTA ES **NINGUNO** PASAR A LA PREGUNTA RAC1

RP2. ¿Notó un aumento del vello en la cara, en el pecho o en otras partes del cuerpo en algún embarazo anterior?

RP2 

- 1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

RP2a. ¿En cuántos embarazos?

RP2a 

RP3. ¿Algún médico le ha diagnosticado alguna de las siguientes complicaciones en embarazos anteriores?

	Nº de orden del embarazo en el que tuvo el problema									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a. Ningún problema										
b. Hipertensión en el embarazo										
c. Preeclampsia										
d. Eclampsia										
e. Diabetes gestacional										
f. Incompetencia cervical										
g. Otras, especificar .....										

RH-3a RH-3b RH-3c RH-3d RH-3e RH-3f RH-3g 

**A CONTINUACIÓN LE VOY A HACER UNAS PREGUNTAS RELACIONADAS CON SUS EMBARAZOS Y PARTOS ANTERIORES**

(Por favor tenga en cuenta todos los embarazos no importa cual haya sido su término)

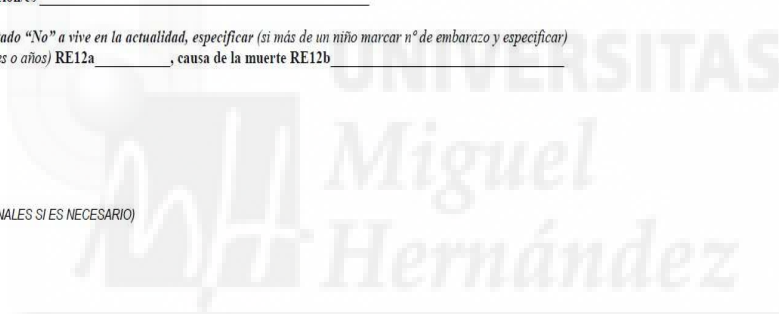
## IDNUM

RE. HISTORIA EMBARAZOS ANTERIORES											
Nº	RE.1 Aborto 1) Espontáneo 2) Inducido 3) No	RE.2 Fecha de nacimiento o término del embarazo. (Día Mes Año)	RE.3 Recién nacido 1) Vivo 2) Muerto	RE.4. Duración embarazo (semanas)	RE.5 Peso en gramos del recién nacido	RE.6 Sexo 1) Niño 2) Niña 9) Ns/Nc	RE.7 Tipo de parto 1) Vaginal 2) Cesárea 3) Fórceps 4) Ventosa	RE.8 Semanas de lactancia	RE.9 Malformación en el bebé 1) Si 2) No	RE.10 ¿Vive en la actualidad? 1) Si 2) No	
1	RE1.1	RE2.1	RE3.1	RE4.1	RE5.1	RE6.1	RE7.1	RE8.1	RE9.1	RE10.1	
2	RE1.2	RE2.2	RE3.2	RE4.2	RE5.2	RE6.2	RE7.2	RE8.2	RE9.2	RE10.2	
3	RE1.3	RE2.3	RE3.3	RE4.3	RE5.3	RE6.3	RE7.3	RE8.3	RE9.3	RE10.3	
4	RE1.4	RE2.4	RE3.4	RE4.4	RE5.4	RE6.4	RE7.4	RE8.4	RE9.4	RE10.4	
5	RE1.5	RE2.5	RE3.5	RE4.5	RE5.5	RE6.5	RE7.5	RE8.5	RE9.5	RE10.5	
6	RE1.6	RE2.6	RE3.6	RE4.6	RE5.6	RE6.6	RE7.6	RE8.6	RE9.6	RE10.6	
7	RE1.7	RE2.7	RE3.7	RE4.7	RE5.7	RE6.7	RE7.7	RE8.7	RE9.7	RE10.7	
8	RE1.8	RE2.8	RE3.8	RE4.8	RE5.8	RE6.8	RE7.8	RE8.8	RE9.8	RE10.8	
9	RE1.9	RE2.9	RE3.9	RE4.9	RE5.9	RE6.9	RE7.9	RE8.9	RE9.9	RE10.9	
10	RE1.10	RE2.10	RE3.10	RE4.10	RE5.10	RE6.10	RE7.10	RE8.10	RE9.10	RE10.10	

RE11. Si ha contestado "Si" en alguna malformación del niño/a, especificar el tipo de malformación (si más de un niño, marcar n° de embarazo y especificar)  
Tipo de Malformación/es \_\_\_\_\_

RE12. Si ha contestado "No" a vive en la actualidad, especificar (si más de un niño marcar n° de embarazo y especificar)  
Edad (en días, meses o años) RE12a \_\_\_\_\_, causa de la muerte RE12b \_\_\_\_\_

(USE HOJAS ADICIONALES SI ES NECESARIO)



**RAC. ANTICONCEPTIVOS**

**RAC1. ¿Ha utilizado alguna vez el DIU como anticonceptivo?**

- 1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

RAC1

**RAC1a. Si el DIU era hormonal, por favor indique durante cuánto tiempo** (calcular el tiempo para cada período en el que lo utilizó, si ha habido interrupciones, y después sumar el total de meses y/o años):

- 1 < 1 año  
2 1-2 años  
3 3-5 años  
4 > 5 años  
9 Ns/Nc

RAC1a

→ **RAC2. ¿Ha utilizado alguna vez anticonceptivos orales, inyecciones o implantes?**

RAC 2

- 1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

**RAC2a. ¿Durante cuánto tiempo los ha utilizado?** (calcular el tiempo para cada período en el que los utilizó, si ha habido interrupciones, y después sumar el total de meses y/o años)

- 1 < 1 año  
2 1-2 años  
3 3-5 años  
4 6-10 años  
5 11-15 años  
6 >15 años  
9 Ns/Nc

RAC2a

→ **RAC3. ¿Ha utilizado usted algún método anticonceptivo antes de este embarazo?**

- 1 Sí  
2 No

SI LA RESPUESTA ES **NO** PASAR A LA PREGUNTA **RA1**

RAC3

**RAC3a. ¿Me podría decir cuál? (el último utilizado)**

	Sí	No	Ns/Nc
1. Dispositivo, DIU	1	2	9
2. Inyecciones	1	2	9
3. Anticonceptivos orales	1	2	9
4. Óvulos	1	2	9
5. Esponja con espermicida	1	2	9
6. Diafragma	1	2	9
7. Preservativo o condón	1	2	9
8. Retiro o coito interrumpido	1	2	9
9. Otros, especificar: .....	1	2	9

RAC3a1

RAC3a2

RAC3a3

RAC3a4

RAC3a5

RAC3a6

RAC3a7

RAC3a8

RAC3a9

**RAC3b. ¿Cuándo dejó de usar ese método anticonceptivo?.**

Fecha:

RAC3b

Día Mes Año

**RAC3c. ¿Lo dejó de usar para quedarse embarazada?**

RAC3c

- 1 Sí  
2 No  
9 Ns/Nc

SI LA RESPUESTA ES **SI** PASAR A LA PREGUNTA **RA3**

**RA. EMBARAZO ACTUAL**

**RA1. Cuando se quedó embarazada, ¿tenía intención de quedarse embarazada?**

- 1 Sí
- 2 No
- 3 No se lo había planteado
- 9 Ns/Nc

RA1

**RA2. ¿En qué fecha empezó a intentar quedarse embarazada?**

(mes, año):

RA2

**RA3. ¿Cuántas visitas prenatales ha realizado en el Centro de Atención Primaria (CAP) antes de esta primera visita al hospital? N°**

RA3

**RA4. ¿Cuántas visitas prenatales ha realizado en la consulta de un ginecólogo privado antes de esta primera visita al hospital? N°**

RA4

**RA5. Fecha de la 1ª visita prenatal (CAP o ginecólogo privado):**

RA5

**RA6. ¿Aproximadamente cuál era su peso antes de su actual embarazo?:**

Kg

RA6

**RA7. Talla en cm (medirla):**  cm

RA7

**RA8. ¿Ha tenido usted vómitos en el presente embarazo?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

RA8

**RA8a. ¿En qué mes del embarazo empezó?**

RA8a

**RA8b. ¿Por cuánto tiempo? (en semanas)**

RA8b

**RA8c. ¿Ha sido hospitalizada a causa de los mismos?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

RA8c

**RA9. ¿Ha tenido usted algún episodio febril desde el comienzo del embarazo?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

RA9

**RA9a. ¿En qué semana del embarazo?**

RA9a

**RA9b. Fecha del episodio (mes, año)**

RA9b

**RA10. ¿Ha notado un aumento del vello en la cara, en el pecho o en otras partes del cuerpo en el actual embarazo?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

RA10

**RA10a. ¿Qué le diagnosticó el médico?.....**

RA10a .....

M. ANTECEDENTES MÉDICOS					
MF. ENFERMEDADES FAMILIARES					
<b>MF1.</b> En los últimos <u>seis meses</u> , ¿le han sido diagnosticadas por un médico enfermedades infecciosas a personas que conviven con usted ( <i>tuberculosis, VIH, enfermedades exantemáticas víricas como rubéola, varicela, etc.</i> )?:					
<b>MF1a.</b> Especificar tipo de problema			<b>MF1b.</b> Persona afectada		
	MF1a.1			MF1b.1	
	MF1a.2			MF1b.2	
	MF1a.3			MF1b.3	
	MF1a.4			MF1b.4	
	MF1a.5			MF1b.5	
Entre su familia cercana y la del padre del bebé					
<b>MF2.</b> ¿Han existido problemas? :			Sí	No	Ns/Nc
a) Para tener hijos			1	2	9
b) De abortos repetidos			1	2	9
c) De esterilidad (sin hijos)			1	2	9
Si todas las respuestas son <b>No</b> , pase a <b>MF5</b>					
<b>MF3.</b> Especificar tipo de problema			<b>MF4.</b> Familiar afectado		
	MF3.1			MF4.1	
	MF3.2			MF4.2	
	MF3.3			MF4.3	
	MF3.4			MF4.4	
	MF3.5			MF4.5	
<b>MF5.</b> ¿Sabe si alguien de su familia, usted misma, el padre del bebé o la familia de éste, nacieron presentando?:			Sí	No	Ns/Nc
a) Enfermedades hereditarias o cromosómicas			1	2	9
b) Malformaciones congénitas			1	2	9
c) Enfermedades graves			1	2	9
Si todas las respuestas son <b>No</b> , pase a <b>MC1</b>					
<b>MF6.</b> Especificar tipo de problema			<b>MF7.</b> Familiar Afectado		
	MF6.1			MF7.1	
	MF6.2			MF7.2	
	MF6.3			MF7.3	
	MF6.4			MF7.4	

**MC. ENFERMEDADES CRÓNICAS DE LA MADRE**

**MC1. ¿Algún médico le ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades?**

Enfermedades	Sí	No	Edad al diagnóstico
a. Diabetes (sin relación con los embarazos)	1	2	
b. Enfermedades cardíacas	1	2	
c. Alteraciones de la coagulación sanguínea	1	2	
d. Enfermedades renales y suprarrenales	1	2	
e. Alteraciones de la glándula tiroides	1	2	
f. Tuberculosis	1	2	
g. Infección por VIH	1	2	
h. Ansiedad	1	2	
i. Depresión	1	2	
j. Afección del tracto urinario	1	2	
k. Enfermedad intestinal inflamatoria crónica	1	2	
l. Tumores del aparato reproductor	1	2	
m. Otras, especificar:	1	2	

MC1a  MC2a

MC1b  MC2b

MC1c  MC2c

MC1d  MC2d

MC1e  MC2e

MC1f  MC2f

MC1g  MC2g

MC1h  MC2h

MC1i  MC2i

MC1j  MC2j

MC1k  MC2k

MC1l  MC2l

MC1m  MC2m

**MM. HISTORIA MÉDICA**

**MM1. ¿Le han realizado radiografías (rayos X) en los últimos 10 años?**

MM1

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

SI LA RESPUESTA ES No o Ns/Nc  
PASAR A LA PREGUNTA MM1b

**MM1a. ¿Cuántas radiografías le han realizado, cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué en los últimos 10 años?**

Nº radiografías	Año	Parte del cuerpo	Motivo

**MM1b. ¿Le realizaron radiografías antes de los 18 años?**

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM1b

MM2. ¿Le han realizado alguna tomografía computerizada (TC o TAC) en los últimos 10 años?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM2

MM2a. ¿Cuántas TAC le han realizado, cuándo, en qué parte del cuerpo y por qué en los últimos 10 años?

Nº TAC	Año	Parte del cuerpo	Motivo

MM2b. ¿Le realizaron un TAC antes de los 18 años?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM2b

MM3. ¿Ha recibido alguna vez una transfusión?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM3

MM3a. Motivo (de la última).....

MM3b. Fecha

MM4. ¿Ha visitado al dentista durante este embarazo?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM4

MM4a. Motivo.....

MM4b. Fecha

MM5. ¿Tiene empastes en la boca?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM5

MM5a. Tipo 1: blanco, 2: metálico      MM5b. Número

MM6. ¿Le ha sido realizado algún empaste durante el embarazo?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM6

MM6a. Indique la fecha

MM7. ¿Le ha aplicado flúor el dentista durante el embarazo?

- 1 Sí
- 2 No
- 9 Ns/Nc

MM7

SI LA RESPUESTA ES No o Ns/Nc PASAR A LA PREGUNTA SIGUIENTE

MM7a. Indique la fecha

MM7a



A. ANTECEDENTES ALÉRGICOS									
	Madre			Padre			Hijos		
	Sí	No		Sí	No		¿En cuántos hijos?		
A1. Asma alérgico	1	2	A1a <input type="checkbox"/>	1	2	A1b <input type="checkbox"/>			A1c <input type="checkbox"/>
A2. Dermatitis atópica	1	2	A2a <input type="checkbox"/>	1	2	A2b <input type="checkbox"/>			A2c <input type="checkbox"/>
A3. Eccema	1	2	A3a <input type="checkbox"/>	1	2	A3b <input type="checkbox"/>			A3c <input type="checkbox"/>
A4. Rinitis alérgica	1	2	A4a <input type="checkbox"/>	1	2	A4b <input type="checkbox"/>			A4c <input type="checkbox"/>
A5. Otras, especificar .....	1	2	A5a <input type="checkbox"/>	1	2	A5b <input type="checkbox"/>			A5c <input type="checkbox"/>

**F. CONSUMO DE FARMACOS**

**F1. ¿Ha tomado alguna medicación (de forma esporádica o habitual) desde un mes antes de quedarse embarazada y durante el presente embarazo?**

NOTA: INCLUIR los tratamientos adquiridos en herboristerías y/o automedicación, así como pomadas tales como cremas de corticoides. NO INCLUIR suplementos vitamínicos o minerales.

Nombre del medicamento	Enfermedad	Indique el mes en que lo tomó				Dosificación/posología	¿Quién se lo prescribió?	
		-1	+1	+2	+3			
<i>Por ejemplo. Efferegan</i>	<i>Dolor muscular</i>			X	<input type="checkbox"/>		<i>Médico</i>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

**V. VACUNAS**

**V1. ¿Ha recibido alguna vacuna durante el último año y durante el presente embarazo? (viajes internacionales incluidos)**

Tipo de Vacuna	Fecha de administración (mes/año)	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>



**C. COMPLICACIONES PRESENTADAS DESDE EL COMIENZO DEL EMBARAZO**

*Nota.: En caso necesario añadir hojas suplementarias.*

<b>C1. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b>	<b>C1.1 ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b>	<b>C1.2. ¿Ha sido atendida en Urgencias o en un Centro Especializado o por un Especialista Privado a causa de ese problema?</b>
1 Fiebre	1 Sí 2 No	1 Sí 2 No
2 Infección de orina	<b>C1.1a ¿Dónde y quién le atendió? .....</b>	<b>C1.2a. Especificar lugar y nombre del médico/a .....</b>
3 Tensión arterial alta	.....	.....
4 Pérdida de líquido o sangre por la vagina	<b>C1.1b Fecha:.....</b>	<b>C1.2b. Fecha:.....</b>
5 Contracciones	<b>C1.1c ¿Cuál fue el diagnóstico?</b>	<b>C1.2c ¿Cuál fue el diagnóstico?</b>
6 Otras, especificar .....	.....	.....
.....	<b>C1.1d ¿Tratamiento recibido?</b>	<b>C1.2d ¿Tratamiento recibido?</b>
	.....	.....
	<b>C1.1e ¿Información obtenida de la cartilla maternal?</b>	<b>C1.2e. ¿Información obtenida de un informe médico/a?</b>
	1 Sí 2 No	1 Sí 2 No
<b>C2. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b>	<b>C2.1 ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b>	<b>C2.2. ¿Ha sido atendida en Urgencias o en un Centro Especializado o por un Especialista Privado a causa de ese problema?</b>
1 Fiebre	1 Sí 2 No	1 Sí 2 No
2 Infección de orina	<b>C2.1a ¿Dónde y quién le atendió?.....</b>	<b>C2.2a. Especificar lugar y nombre del médico/a .....</b>
3 Tensión arterial alta	.....	.....
4 Pérdida de líquido o sangre por la vagina	<b>C2.1b Fecha:.....</b>	<b>C2.2b. Fecha:.....</b>
5 Contracciones	<b>C2.1c ¿Cuál fue el diagnóstico?</b>	<b>C2.2c ¿Cuál fue el diagnóstico?</b>
6 Otras, especificar .....	.....	.....
.....	<b>C2.1d ¿Tratamiento recibido?</b>	<b>C2.2d ¿Tratamiento recibido?</b>
	.....	.....
	<b>C2.1e ¿Información obtenida de la cartilla maternal?</b>	<b>C2.2e. ¿Información obtenida de un informe médico/a?</b>
	1 Sí 2 No	1 Sí 2 No
<b>C3. ¿Ha presentado algún tipo de problema?</b>	<b>C3.1 ¿Le han atendido en un Centro de Atención Primaria a causa de ese problema?</b>	<b>C3.2 ¿Ha sido atendida en Urgencias o en un Centro Especializado o por un Especialista Privado a causa de ese problema?</b>
1 Fiebre	1 Sí 2 No	1 Sí 2 No
2 Infección de orina	<b>C3.1a ¿Dónde y quién le atendió? .....</b>	<b>C3.2a. Especificar lugar y nombre del médico/a .....</b>
3 Tensión arterial alta	.....	.....
4 Pérdida de líquido o sangre por la vagina	<b>C3.1b Fecha:.....</b>	<b>C3.2b. Fecha:.....</b>
5 Contracciones	<b>C3.1c ¿Cuál fue el diagnóstico?</b>	<b>C3.2c ¿Cuál fue el diagnóstico?</b>
6 Otras, especificar.....	.....	.....
.....	<b>C3.1d ¿Tratamiento recibido?</b>	<b>C3.2d ¿Tratamiento recibido?</b>
	.....	.....
	<b>C3.1e ¿Información obtenida de la cartilla maternal?</b>	<b>C3.2e. ¿Información obtenida de un informe médico/a?</b>
	1 Sí 2 No	1 Sí 2 No





Infancia y Medio Ambiente

