

Hipertirotropinemia en recién nacidos mexicanos

Marcela Vela-Amieva, MC,⁽¹⁾ Crescencio Hernández-Osorio, M en C,⁽²⁾ Salvador Gamboa-Cardiel, Biól,⁽¹⁾
Claudia R González-Contreras, QC,⁽¹⁾ Martha Elva Pérez-Andrade, QFB,⁽¹⁾
Joel Ortiz-Cortés, QFB,⁽¹⁾ Blanca E Aguirre-Vélez, Enf Esp.⁽¹⁾

Vela-Amieva M, Hernández-Osorio C, Gamboa-Cardiel S,
González-Contreras CR, Pérez-Andrade ME,
Ortiz-Cortés J, Aguirre-Vélez BE.
Hipertirotropinemia en recién nacidos mexicanos.
Salud Publica Mex 2003;45:269-275.

El texto completo en inglés de este artículo está
disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Comunicar las diferencias encontradas en los niveles de concentración sanguínea de la hormona estimulante de la tiroides y su posible uso como indicador del estado de suficiencia de yodo en una muestra de recién nacidos mexicanos. **Material y métodos.** De septiembre de 1999 a agosto de 2000 se estudiaron 25 427 recién nacidos en unidades asistenciales de la Secretaría de Salud de cinco estados de la República Mexicana. Se analizaron 8 095 muestras de sangre de talón y 17 332 de cordón umbilical. La sangre fue recolectada en papel filtro y procesada mediante ensayo inmunoenzimático. Para el análisis estadístico se emplearon las pruebas U de Mann-Wittney, y de Kruskal-Wallis. **Resultados.** Se observó que 9.95% de las muestras de talón y 24.27% de las de cordón presentaron hipertirotropinemia (TSH>5 µUI/ml). **Conclusiones.** El porcentaje de muestras de hipertirotropinemia observado es mayor del esperado para una población con aporte suficiente de yodo. Este hallazgo pudiera deberse a una deficiencia en la ingesta materna de yodo. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: tamiz neonatal; tirotropina; deficiencia de yodo; hipotiroidismo congénito; retardo mental; México

Vela-Amieva M, Hernández-Osorio C, Gamboa-Cardiel S,
González-Contreras CR, Pérez-Andrade ME,
Ortiz-Cortés J, Aguirre-Vélez BE.

Hyperthyrotropinemia in Mexican newborns.
Salud Publica Mex 2003;45:269-275.

The English version of this paper

is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Abstract

Objective. To assess the differences in the blood concentration levels of the thyroid stimulating hormone and their possible use as an indicator of iodine sufficiency, in a sample of Mexican newborns. **Material and Methods.** A cross-sectional study was conducted from September 1999 to August 2000, among 25,427 Mexican newborns in the Ministry of Health clinics from 5 states. A total of 8 095 heel-prick and 17 332 umbilical cord blood samples were analyzed. Blood samples were collected in filter paper and processed by enzyme-linked immunosorbent assay. The Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were used for statistical analyses. **Results.** Hyperthyrotropinemia was found in 9.95% of heel samples and in 24.27% of umbilical cord samples (TSH>5 µUI/ml). **Conclusions.** The percentage of hyperthyrotropinemia observed in this study was higher than that expected in a population with sufficient iodine intake; these findings could be due to poor maternal iodine intake. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: neonatal screening; thyrotropin; iodine deficiency; congenital hypothyroidism; mental retardation; Mexico

(1) Dirección General de Salud Reproductiva, Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, México, DF, México.

(2) Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

Fecha de recibido: 17 de julio de 2002 • Fecha de aprobado: 15 de enero de 2003

Solicitud de sobretiros: Dra. Marcela Vela Amieva, Unidad de Genética de la Nutrición, Avenida Insurgentes Sur 3700 C, 3er piso, Colonia Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, 04530 México, DF, México.
Correo electrónico: amieva@servidor.unam.mx

La hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina (TSH) es el marcador bioquímico más aceptado para la detección del hipotiroidismo congénito en todo el mundo.¹⁻⁴ Esta hormona es una glucoproteína secretada por la adenohipófisis, y la interrelación entre la hipófisis y la tiroides representa un elegante ejemplo de la regulación por retroalimentación.⁵ En el hipotiroidismo primario la deficiencia de hormonas tiroideas reduce o anula el mecanismo de retroalimentación negativa que regula a la TSH, lo cual resulta en el aumento de la tasa de secreción de esta última. Así, el hipotiroidismo con elevación de la TSH indica falla de la glándula tiroides. Cuando existe deficiencia de yodo la síntesis de tiroxina (T4) es anormal, lo cual desencadena secreción y liberación de la TSH, que estimula la actividad glandular de la tiroides.⁶

Varios investigadores han encontrado elevación de la TSH sérica en áreas con deficiencia leve, moderada y severa de yodo.⁷⁻⁹ Esta condición, conocida también como hipertirotrópinemia, en la actualidad se considera como un indicador de deficiencia de yodo en la población.¹⁰ Cuando las mujeres embarazadas no tienen aportes adecuados de yodo pueden sufrir hipotiroidismo, clínico o subclínico, el cual tiene un importante impacto en las etapas tempranas del desarrollo cerebral fetal.¹¹⁻¹³ Se han propuesto al menos tres mecanismos que explican el efecto de la deficiencia de yodo en el desarrollo cerebral fetal, entre los que se incluyen: a) el hipotiroidismo materno; b) el hipotiroidismo fetal, y c) la falta elemental del yodo, que actúa dañando directamente el cerebro.¹⁴⁻¹⁶

Dicha deficiencia de yodo es un problema relevante de salud pública en todo el mundo, puesto que produce un número importante de personas con discapacidad.¹⁷⁻²² La hipertirotrópinemia neonatal puede prevenirse si se administran suplementos de yodo a la mujer embarazada, disminuyendo con esto el riesgo de padecer retraso mental.¹⁹

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS), El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD)¹⁰ establecieron los criterios que deberían seguir los programas de vigilancia epidemiológica para eliminar los trastornos relacionados con la deficiencia de yodo. Dentro de dichos criterios destaca la cuantificación de la TSH neonatal, señalándose que en una población con aporte suficiente de yodo no debe haber más de 3% de neonatos con hipertirotrópinemia (valores de la TSH mayores a 5 μ UI/ml), cuantificada en papel filtro, en sangre obtenida del talón (cuadro I). Esto quiere decir que el tamiz neonatal que mide la TSH puede, además de identificar los casos de hipotiroidismo congénito, es-

Cuadro I
CRITERIOS DEL INTERNATIONAL COUNCIL
FOR CONTROL OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS
SOBRE LA PROPORCIÓN DE NEONATOS CON
HIPERTIROTROPINEMIA Y LA DEFICIENCIA DE YODO
EN UNA POBLACIÓN

Porcentaje de la población de recién nacidos con hipertirotrópinemia (TSH > 5 μ UI/ml)	Estado del yodo
Menor de 3%	No hay deficiencia de yodo
3-19.9%	Deficiencia leve
20-39.9%	Deficiencia moderada
Más de 40%	Deficiencia grave

Fuente: Hetzel BS, Maberly GF. Iodine. En: Mertz C, ed. Trace elements in human and animal nutrition. Nueva York (NY): Academic Press, 1986; vol 2:139-208

tablecer el grado de deficiencia de yodo de una población mediante el análisis de sus valores basales.

Esta segunda utilidad del tamiz neonatal ha sido ampliamente estudiada en varios países,^{7-10, 23} sin embargo, hasta el momento no se ha utilizado en México.

El Programa de Tamiz Neonatal, de la Dirección General de Salud Reproductiva y del Instituto Nacional de Pediatría de México, realiza anualmente la prueba de tamiz para la detección de hipotiroidismo congénito a más de 500 000 niños que nacen en unidades asistenciales de la Secretaría de Salud de todo el país.²⁴⁻²⁶ El tamiz neonatal actual consiste en obtener una muestra de sangre del talón o del cordón umbilical del recién nacido, la cual se deposita en un papel filtro especial (denominado Tarjeta de Guthrie), y una vez seca, se analiza mediante la cuantificación de la TSH; si el valor de esta hormona es mayor de 15 μ UI/ml, para una muestra de talón, y mayor de 25 μ UI/ml, para una muestra de cordón umbilical, el caso se considera sospechoso de hipotiroidismo congénito, y se procede a su localización, confirmación mediante perfil tiroideo sérico (TSH, T4 y T3), y tratamiento con levotiroxina (10 a 15 mcg/kg/día).

México ha logrado avanzar en la lucha contra el bocio y otras alteraciones asociadas con la carencia de yodo; actualmente la yodatación de la sal es obligatoria, según lo establece la Norma Oficial Mexicana NOM 040-SSA1-1993,²⁷ la cual dispone que la sal para el consumo humano y pecuario deberá tener 15 ppm (partes por millón) de yodo. Si bien los avances en la monitorización del contenido de yodo en la sal han sido sustanciales en nuestro país,²⁸ la yoduria en la población y la prevalencia de bocio en los escolares, que son los

marcadores hasta ahora utilizados como métodos de vigilancia epidemiológica, presentan algunos inconvenientes; el primero, por ser costoso y de operación compleja, y el segundo, porque la palpación del bocio en los niños y en las madres puede causar variaciones en los datos aun entre personal evaluador experimentado.²⁹ Adicionalmente, este tipo de estimaciones nos indican la deficiencia de yodo cuando ya ha pasado el periodo crítico del efecto adverso de esta carencia en el desarrollo cerebral, por lo que utilizar a la TSH neonatal como indicador es más útil y práctico.

Material y métodos

Se estudiaron 25 427 recién nacidos en unidades asistenciales de la Secretaría de Salud de los estados de Zacatecas, San Luis Potosí, Jalisco, Oaxaca y Tlaxcala, de septiembre de 1999 a agosto de 2000. Se obtuvieron 8 095 muestras de talón, después de las 48 horas de vida extrauterina, y 17 332 del cordón umbilical, entre los 5 y 20 minutos posteriores al nacimiento. La muestra consistió en 12 533 niñas (49.24%) y 12 894 niños (50.76%); 24 476 recién nacidos fueron productos a término (96.26%) y 951, prematuros (3.74%). El peso promedio de los recién nacidos fue de 3 223 g (mínimo de 720 y máximo de 6 250 g). La edad promedio de las madres fue de 24.97 años (mínimo de 11 y máximo de 48). Todas las muestras se recolectaron en papel filtro Schleicher & Schuell número 903, utilizando las técnicas convencionales descritas en otros artículos.³⁰

Para la cuantificación de la TSH se utilizaron reactivos y equipos comerciales marca LabSystems Neonatal hTSH EIA, para ensayo inmunoenzimático (ELISA). De la sangre depositada en papel filtro se obtuvieron discos de 3 mm de diámetro, mediante un perforador manual. En cada placa de ELISA se procesaron 88 muestras, seis estándares internos y dos controles conocidos (alto y bajo). Las muestras se procesaron siguiendo la metodología recomendada por el fabricante. Además de los controles internos ya mencionados se utilizó el Sistema de Control Externo de Tamiz Neonatal del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Estados Unidos de América (EUA) y del Programa Externo de Control de Calidad (PECC) de Argentina. La información fue capturada en una base de datos diseñada para el estudio. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas "U" de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis.

Resultados

En las figuras 1a y 1b se observa la distribución de tipo exponencial, no gaussiana, que presenta la TSH en las muestras de sangre de talón y de cordón de los re-

cién nacidos analizados. Los valores basales de esta hormona en sangre de cordón son significativamente mayores que los de la de talón ($p=0.001$). El cálculo de la mediana se encontró entre 1.0 y 2.6 $\mu\text{UI/ml}$, para sangre de talón, y entre 1.5 y 5.0 $\mu\text{UI/ml}$, para la de cordón. En la figura 2 se puede apreciar la distribución de la TSH, de talón y de cordón, en las entidades federativas estudiadas. Los estados con valores más altos de la variable analizada fueron Zacatecas y San Luis Potosí, sin que estas diferencias sean estadísticamente importantes. En todos los estados los valores extremos positivos correspondieron a casos confirmados de hipotiroidismo congénito. No se encontraron diferencias significativas en los valores de la TSH entre los sexos ($p=0.72$). En el cuadro II se observa el número de recién nacidos que presentaron hipertirotropinemia, y su correspondiente clasificación del grado de suficiencia o deficiencia de yodo, según los criterios del ICCIDD. Se exponen exclusivamente las muestras de talón, debido a que los criterios del ICCIDD están establecidos únicamente para este tipo de muestra. Se observa que 9.95% de la población neonatal presenta hipertirotropinemia.

Por otro lado, en la población estudiada (25 427) se confirmaron 19 casos de hipotiroidismo congénito (uno de cada 1 338); en nueve de ellos la muestra fue obtenida del talón (1:899), y 10 por muestra del cordón umbilical (1:1,733). Todos los casos confirmados de hipotiroidismo congénito presentaron valores iniciales de la TSH mayores de 22.10 $\mu\text{UI/ml}$. De los 19 casos reportados, 13 fueron femeninos (68.42%) y seis masculinos (31.58%) (cuadro III).

Discusión

En este estudio encontramos que el momento en el cual se obtienen las muestras de sangre tiene un efecto importante sobre la concentración de la TSH. Los niveles de la TSH de las muestras, obtenidas del cordón umbilical pocos minutos después del parto, son significativamente mayores que las obtenidas por punción del talón después de las 48 horas del nacimiento ($p=0.001$), lo cual señala que esta hormona tiene un comportamiento bioquímico distinto a lo largo del tiempo. Este fenómeno ha sido observado por otros autores.^{31,32} Sin embargo, no ha sido satisfactoriamente explicado, puesto que el mecanismo de la regulación de la TSH en el momento del parto no se conoce con precisión. La principal hipótesis para explicar este hecho se basa en la inmadurez del eje hipófisis/tiroides en el recién nacido.^{33,34}

Esta hipertirotropinemia presente en los primeros minutos de vida extrauterina no es un buen indicio del estado del yodo, puesto que como se demostró por

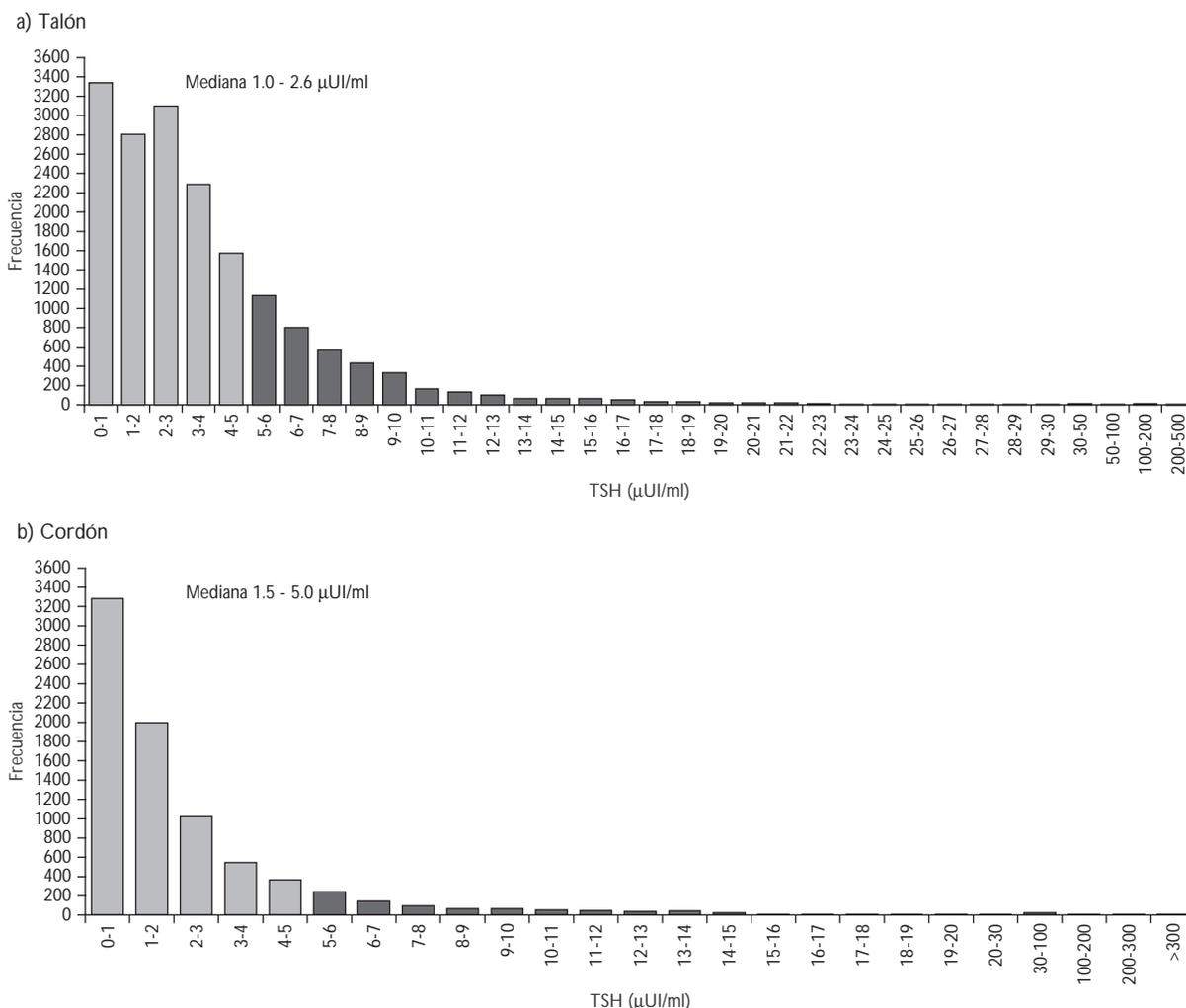


FIGURA 1(a) y (b). DIFERENCIA DE LA DISTRIBUCIÓN DE TIROTROPINA EN LOS NEONATOS, ENTRE MUESTRAS DE TALÓN Y CORDÓN ($p= 0.001$), MÉXICO, 1999-2000

Nøhr y Laurberg, en un estudio realizado en Dinamarca, los hijos de madres que recibieron suplementos de yodo en el embarazo presentaron valores mayores de la TSH en sangre de cordón que aquellos de madres que no los recibieron.³⁵

Por lo anterior, para que la TSH pueda ser útil como indicador de deficiencia de yodo, se deben utilizar exclusivamente las muestras obtenidas del talón después de las 48 horas de vida, puesto que las de cordón, independientemente de las concentraciones de yodo de la población, pueden presentar hipertirotropinemia. Nuestro estudio encontró hipertirotropinemia en 9.95% de las muestras de talón. En los cinco estados encontramos elevación de esta hormona

en forma consistente, lo cual constituye un foco de alarma que señala que en México, al menos en esta muestra, aún existe deficiencia de yodo a pesar de los alcances obtenidos por la yodatación obligatoria de la sal. Los estados de Oaxaca y Tlaxcala fueron los que mostraron la mayor concentración de la TSH, pero sin que ninguno de ellos rebasara el nivel sugestivo de deficiencia leve.

La Encuesta Nacional sobre el Estado Nutricio de los Niños y Mujeres de México, realizada en 1999 por el Instituto Nacional de Salud Pública, menciona que la deficiencia de yodo en nuestro país no parece ser importante; sin embargo, ese mismo estudio reconoce que no fue diseñado en forma específica para la valo-

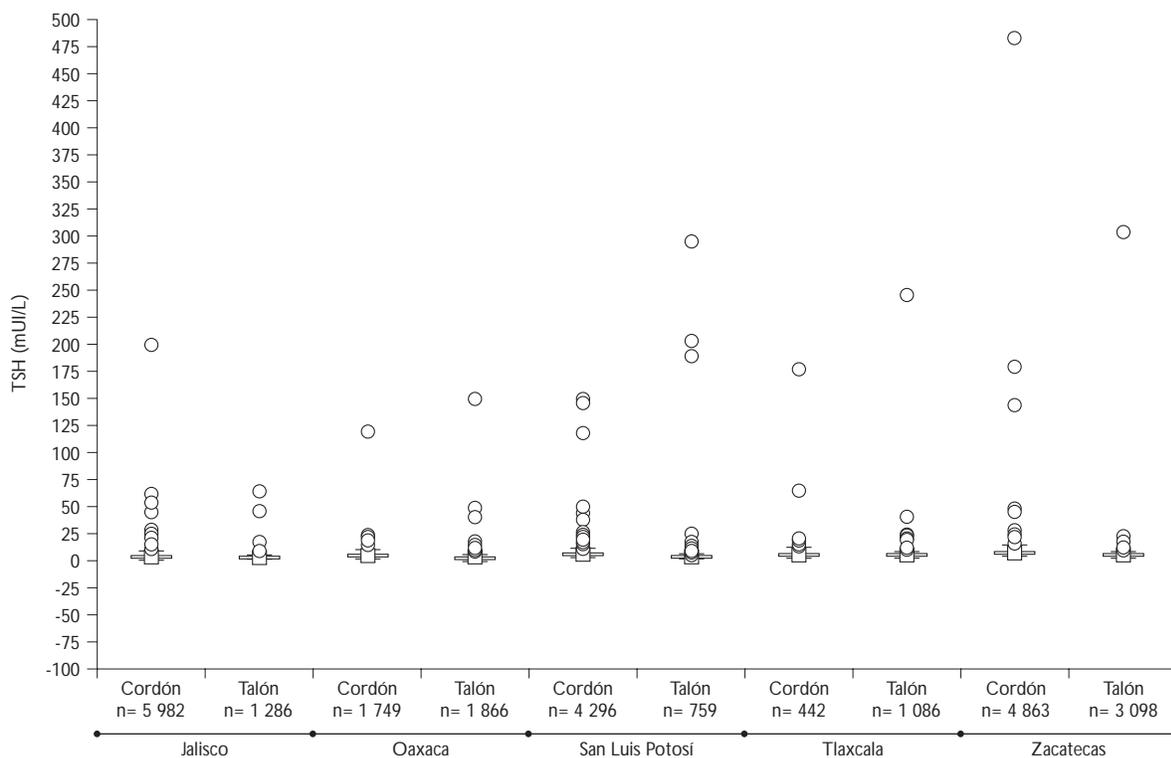


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE TSH POR TIPO DE MUESTRA Y POR ESTADO. MÉXICO, 1999-2000

Cuadro II
PROPORCIÓN DE NEONATOS CON HIPERTIROTROPINEMIA EN SANGRE DE TALÓN EN LOS DIFERENTES ESTADOS. MÉXICO, 1999-2000

Estado	Recién nacidos tamizados	Neonatos con hipertirotinemia	Clasificación según los criterios del ICCIDD*
Jalisco	1286	78 (6.065 %)	Deficiencia leve
Tlaxcala	1086	123 (11.326 %)	Deficiencia leve
San Luis Potosí	759	59 (7.773 %)	Deficiencia leve
Oaxaca	1866	256 (13.719 %)	Deficiencia leve
Zacatecas	3098	290 (9.361 %)	Deficiencia leve
Global	8095	806 (9.956 %)	Deficiencia leve

ICCIDD: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

ración de los micronutrientes y que no se descarta la presencia de deficiencia de yodo en algunas microrregiones del país.³⁶ Rosado, Bourges y San Martín,³⁷ en una revisión crítica sobre la deficiencia de vitaminas y

minerales en México, señalan que existen pocos estudios referentes al consumo de yodo. Por otro lado, Arroyo y Loría³⁸ señalan que hay pocos datos sobre la prevalencia de deficiencia de yodo en México. Los mismos autores resaltan que es necesario desarrollar sistemas de vigilancia epidemiológica en zonas endémicas de moderada y alta frecuencia de deficiencia de yodo. A pesar de que el bocio endémico parece haber disminuido en forma importante en los últimos años, el hecho de que los neonatos presenten, después de las 48 horas, hipertirotinemia, es preocupante puesto que la deficiencia de yodo, *aunque sea leve*, produce en los niños discapacidad intelectual permanente.²⁰ En la última década los trastornos por deficiencia leve, moderada o grave de yodo han sido reconocidos como la causa más común de retraso mental prevenible.^{39,40} Martínez-Salgado y colaboradores, en un estudio en el que evaluaron la excreción urinaria de este elemento en 300 mujeres embarazadas del estado de Hidalgo, encontraron que 21% de ellas presentaron deficiencia leve de yodo, 7% moderada y 3% grave, por lo que afirman que a pesar de las acciones positivas que el

Cuadro III
VALORES INICIALES DE TSH DE LOS CASOS CONFIRMADOS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO, POR ESTADO Y POR TIPO DE MUESTRA. MÉXICO, 1999-2000

Estado	Tipo de muestra	Sexo del recién nacido	Valor inicial de TSH ($\mu\text{l/ml}$)
Jalisco	Talón	M	62.90
Jalisco	Cordón	F	198.00
Oaxaca	Talón	F	148.20
Oaxaca	Cordón	M	117.6
San Luis Potosí	Talón	M	291.50
San Luis Potosí	Talón	F	200.00
San Luis Potosí	Talón	F	185.70
San Luis Potosí	Talón	M	1449.00
San Luis Potosí	Talón	F	22.10
San Luis Potosí	Cordón	F	147.80
San Luis Potosí	Cordón	F	42.40
San Luis Potosí	Cordón	F	142.20
San Luis Potosí	Cordón	F	125.6
Tlaxcala	Talón	M	241.80
Tlaxcala	Cordón	F	61.20
Zacatecas	Talón	F	300.30
Zacatecas	Cordón	F	478.50
Zacatecas	Cordón	F	44.6
Zacatecas	Cordón	M	139.80

gobierno ha establecido para el control de los trastornos por deficiencia de yodo, el impacto de los programas gubernamentales aún es insuficiente.⁴¹ Por otro lado, Vásquez-Garibay y colaboradores publicaron recientemente una investigación realizada en niños de Jalisco en la que encontraron 29% de deficiencia de yodo, medido en orina.⁴² Nuestros resultados, que también incluyen niños de Jalisco, son consistentes con dicho estudio.

Llama la atención el elevado número de casos confirmados de hipotiroidismo congénito observado en esta muestra (1:1,338) con un predominio en el sexo femenino (2:1). Aunque se sabe que la prevalencia de esta enfermedad tiene importantes variaciones raciales y que en nuestra población es más frecuente que en otros grupos étnicos,⁴³⁻⁴⁵ el número tan elevado de casos observados también puede ser un indicador indirecto de deficiencia de yodo en la población estudiada.

Cualquiera que sea la explicación de la hipertropinemia observada en esta muestra nos obliga a investigar a fondo este fenómeno mediante el uso simultáneo de los valores sanguíneos de la TSH y nive-

les de yodo urinario, que hasta ahora son el "estándar de oro" para documentar la deficiencia de yodo en una población. Si dicha validación se logra, el tamiz neonatal, sin mayores gastos de los que actualmente representa, permitirá detectar no sólo el hipotiroidismo congénito sino también podrá identificar en México comunidades específicas o microrregiones con deficiencia de yodo, para llevar a cabo, en las mismas, intervenciones sencillas de suplementación, especialmente dirigidas a la población de mayor riesgo: las futuras madres, los recién nacidos y los lactantes.

Los resultados que muestra este estudio pueden contribuir al control de la deficiencia de yodo en nuestro país y, por ende, a la prevención del retraso mental y otras discapacidades, puesto que existen medidas muy económicas y efectivas para suplementar este elemento, entre las que se encuentran la administración de aceite o caramelos yodados, o bien, solución de lugol.⁴⁶

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Silvestre Frenk Freund por su valiosa asesoría para la elaboración de este texto. Agradecemos también a las siguientes personas: enfermera especialista Laura Heredia Chávez, doctor José Mario Márquez Amezcua, de Jalisco; trabajadora social Araceli Morales Bautista, doctora Rosa Lilia García Kavanagh, de Oaxaca; doctora Rosa Margarita Báez-Guerrero, doctora Adriana Chacón Ruiz, de San Luis Potosí; doctora Patricia Carvajal, doctora María de Jesús Vergara Eumaña, de Tlaxcala; doctora Guadalupe Escareño López y doctor Basilio Hernández Cárdenas, de Zacatecas, así como a las respectivas autoridades estatales de salud.

Referencias

- Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4332-4334.
- Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Issues in newborn screening. *Pediatrics* 1992;59:345-348.
- LaFranchi S, Dussault JH, Fisher DA, Foley TP, Mitchell ML. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-1209.
- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981;304:702-706.
- Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, ed. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. Nueva York (NY): Mc Graw-Hill Inc., 1992.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. *The thyroid and its diseases*. 6th ed. Nueva York (NY): Churchill Livingstone; 1996:33-112.

7. Norenberg DF, Ratajczak R, Rybakowa M, Tylick D, Maberly GF. Congenital hypothyroid screening programs: A sensitive IDD surveillance system. En: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency: Cognitive, behavioral, neuromotor, and educative aspects*. Nueva York (NY): Cognizant Communication, 1994:287-291.
8. Rajatanavin R, Unachak K, Winichakoon P, Chailurkit L, Vilasdechanon N, Tananchai P *et al*. Neonatal thyrotropin profile as an index for severity of iodine deficiency and surveillance of iodine prophylactic program. *Thyroid* 1997;7:599-604.
9. Sullivan KM, Warwick M, Nordenberg D, Houston R, Maberly GF. Use of thyroid stimulating hormone testing in newborns to identify iodine deficiency. *J Nutr* 1997;127:55-58.
10. International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Indicators for assessing iodine deficiency and their control through salt iodization. Ginebra: World Health Organization, 1994;WHO/NUT/94.6.
11. Haddow JE, Palomaki GE, Alan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J *et al*. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.
12. Glinow D, Delange F, Labouere I, De Nayer P, Lejeune B, Kinnthart J *et al*. Maternal and neonatal thyroid function at birth in an area of marginally low iodine intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:800-805.
13. Sava L, Delange F, Belfiore A. Transient impairment of thyroid function in newborns from an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:90-95.
14. Hetzel BS, Mano M. A review of experimental studies of iodine deficiency during fetal development. *J Nutr* 1989;119:145-181.
15. Hetzel BS. Historical development of the concepts of the brain-thyroid relationships. Chapter 1. En: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency: Cognitive, behavioral, neuromotor, and educative aspects*. Cognizant Communication, Nueva York:1-7.
16. DeLong GR. Iodine and brain development. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:279-280.
17. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. *The state of the world's children 1995*. Oxford: Oxford University Press, 1995:12-16.
18. Rivera-Dommarco J, Bourges-Rodríguez H, Arroyo P, Casanueva E, Chávez Villasana A, Halhali A *et al*. Deficiencia de micronutrientos. En: De la Fuente JR, Sepúlveda-Amor J, comp. *Diez problemas relevantes de salud pública en México*. Biblioteca de la Salud. México, D.F.: Fondo de Cultura Económica, 1999:15-57.
19. Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr* 2000;130:493S-495S.
20. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994;4:107-128.
21. Hollowell JG, Hannon WH. Teratogen update: Iodine deficiency, a community teratogen. *Teratology* 1997;55:389-405.
22. Hetzel BS, Maberly GF. Iodine. En: Mertz C, ed. *Trace elements in human and animal nutrition*. Nueva York (NY): Academic Press, 1986: vol 2:139-208.
23. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998;8:1185-1192.
24. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Publica Mex* 1994;36:249-256.
25. Loera-Luna A, Aguirre BE, Gamboa S, Vargas H, Robles C, Velázquez A. Resultados del Programa para la prevención del retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53: 259-263.
26. Vela M, Gamboa S, Loera-Luna A, Aguirre Blanca, Pérez-Palacios G, Velázquez A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Mexico: Experience, obstacles, and strategies. *J Med Screen* 1999;6: 77-79.
27. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM 040-SSA1-1993, Bienes y Servicios. *Sal Yodada y Sal Yodada y Fluorada*. Especificaciones Sanitarias. México, D.F.: Diario Oficial de la Federación, 13 de marzo de 1995.
28. Gutiérrez-Avila JH, González Pineda A. Eliminación del bocio endémico asociado a deficiencia de yodo en México. *Avances y perspectivas*. México, D.F.: SSA, UNICEF, OPS.
29. Dunn JT. Pitfalls in goiter surveys. (Editorial): *IDD Newsletter* 1988;4:6.
30. Vela M, Aguirre BE, Zamudio AM, Gamboa S, von Schmelling G, Catalán A *et al*. Técnica de toma de sangre del cordón umbilical para tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex* 2000;21:252-256.
31. Foley TP, Torresani TE. Congenital hypothyroidism. En: Pass KA, Levy HL, ed. *Early hospital discharge: Impact on newborn screening*. Washington, DC: The Council of Regional Networks for Genetic Services, 1995:133-154.
32. Torpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 1991;324:532-536.
33. Fisher DA. Fetal thyroid function: Diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:16-31.
34. Dussault JH, Fisher DA. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. *Obstet Gynecol* 1999;93:15-20.
35. Nøhr SB, Laurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:623-627.
36. Rivera DJ, Shamah LT, Villalpando HS. *Encuesta Nacional de Nutrición 1999*. Estado nutricional de niños y mujeres en México. México, D.F. Instituto Nacional de Salud Pública, 2001,179-198.
37. Rosado JL, Bourges H, Saint-Martin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: I Deficiencia de minerales. *Salud Publica Mex* 1995;37:130-139.
38. Arroyo P, Loria A. Lo que se sabe de micronutrientos en México. *Rev Invest Clin* 1998;50:57-64.
39. Delange F, De Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: Where do we stand at the turn of the century? *Thyroid* 2001;11: 437-447.
40. Hetzel BS. Iodine deficiency and fetal brain damage. *N Engl J Med* 1994;331:1770-1771.
41. Martínez-Salgado H, Castañeda-Limones R, Lechuga-Martín del Campo D, Ramos-Hernández RI, Orozco-López M, Rivera-Dommarco J *et al*. Deficiencia de yodo y otros posibles bociógenos en la persistencia del bocio endémico en México. *Gac Med Mex* 2002;138:149-156.
42. Vásquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Nápoles-Rodríguez F, Nuño-Cosío ME, Trujillo-Contreras F, Sánchez-Mercado O. Prevalencia de deficiencia de hierro y yodo, y parasitosis en niños de Arandas, Jalisco, México. *Salud Publica Mex* 2002;44(3):195-200.
43. Lorey FW, Cunningham GC. Birth prevalence of primary hypothyroidism by sex and ethnicity. *Hum Biol* 1992;64:531-538.
44. Brown AL, Fernhoff PM, Milner J, McEwen C, Elsas LS. Racial differences in the birth prevalence of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1981;99: 934-936.
45. Frasier SD, Penny SD, Synder R. Primary congenital hypothyroidism in Spanish-surnamed infants in Southern California. *J Pediatr* 1982;101: 315-321.
46. Bautista AI, Barker PH, Dunn JT, Sánchez M, Kaiser DL. The effect of oral iodized oil on intelligence, thyroid status and somatic growth in school age children from an area of endemic goiter. *Am J Clin Nutr* 1982;35:127-134.