

Artículo especial

Protocolo para el estudio de trastornos debidos a la deficiencia nutricional de yodo

F. SORIGUER^a, E. GARCÍA-FUENTES^a, G. ROJO^a, P. SANTIAGO^b, G. OLVEIRA^a, M.J. GARRIGA^a, F. TINAHONES^a, S. GONZÁLEZ-ROMERO^a E I. ESTEVA^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España. ^bUnidad de Endocrinología. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. Jaén. España.

PROTOCOL FOR THE STUDY OF IODINE DEFICIENCY DISORDERS

The protocol presented herein is an extension of the communication with the same title delivered during the round table on iodine deficiency at the meeting of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition in Cáceres. The protocol collates the experience gained from previous protocols for the study of iodine deficiency disorders (IDD) in Spain, which have proved highly useful for the systematic study of these disorders in recent years. This new protocol aims to update the systematic study of IDD in the context of new knowledge and the considerable social and healthcare changes that have taken place in recent years.

Key words: Iodine deficiency disorders. Goiter. Iodine. Thyrotropin. Thyroglobulin. Thyroid volume.

El protocolo aquí presentado es el desarrollo de la ponencia del mismo título expuesta en la mesa redonda sobre yododeficiencia del congreso de la Sociedad Española de Endocrinología (SEEN) celebrado en Cáceres. En él se recogen las experiencias de protocolización previas que se han producido en España para el estudio de los trastornos por déficit de yodo, que han sido de gran utilidad para sistematizar los estudios realizados en los últimos años. Con este protocolo se pretende actualizar la sistemática del estudio de los trastornos por déficit de yodo en el contexto de los nuevos conocimientos y de los importantes cambios sociosanitarios que se han producido en los últimos años.

Palabras clave: Trastornos por déficit de yodo. Bocio. Yodo. Tirotropina. Tiroglobulina. Volumen tiroideo.

INTRODUCCIÓN

Un protocolo es un instrumento para sistematizar la acción de un solo grupo de trabajo o de grupos distintos que asumen sus contenidos como un lenguaje común con el que poder entenderse.

Ésta es una propuesta de protocolo (tabla 1) para el estudio de los trastornos relacionados con la deficiencia nutricional de yodo (TDY; en inglés, *iodine deficiency disorders* [IDD]). Hace algunos años aún lo hubiéramos llamado protocolo para el estudio del bocio endémico. Hoy sabemos que el bocio no es más que la punta del *iceberg* de una serie de trastornos más complejos, algunos de ellos subclínicos, y cuyo diagnóstico temprano es de gran importancia, por ejemplo, para la adecuada maduración fetal.

Este trabajo ha sido financiado con la ayuda de un Proyecto de Investigación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (117/2002) y la asociación Maimónides. Los autores pertenecen a la Red de Centros de Metabolismo y Nutrición (C03-08) del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. F. Soriguer.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Civil.
Complejo Hospitalario Carlos Haya.
Plaza del Hospital Civil, s/n. 29009 Málaga. España.
Correo electrónico: federico.soriguer.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 2-9-2004; aceptado para su publicación el 13-12-2004.

TABLA 1. Protocolo para el estudio de la deficiencia de yodo

Diseño	Identificación del problema Planteamiento de objetivos	Revisión de la bibliografía Principal Secundarios	Antecedentes locales Utilidad social e interés científico
	Definición del tipo de estudio	Transversal o de prevalencia Cohortes Casos y controles Ensayo clínico Otros	Previsión de sesgos
Selección de la población diana	Neonatos Niños Adultos Mujeres embarazadas Leche materna Supermercados Industria de la sal, etc. Indicadores de proceso	Disponibilidad del censo poblacional, escolar, etc.	Disponibilidad
Selección de los procedimientos	Indicadores de impacto	Producción y consumo de sal yodada u otros vehículos alimentarios de yodo Yoduria Tamaño tiroideo TSH neonatal Tiroglobulina Yodo en la leche materna	Elección y validación de las técnicas
Cálculo del tamaño de muestra	Selección de las variables principales	Decisión del error de muestreo y control de error tipo 1 y 2	Decisión sobre la posibilidad de realización
Obtención de recursos	Comunicación a las autoridades sanitarias	Información a la población/ consentimiento informado	
Selección y entrenamiento de colaboradores Diseño de un protocolo para la recogida de la información			

TSH: tiotropina.

ANTECEDENTES

En España ha habido siempre personas o grupos que han mantenido ininterrumpidamente la investigación sobre el bocio endémico desde el siglo XIX. Revisada la bibliografía en profundidad por Ferreiro Aláez y Escobar del Rey¹, nosotros nos hemos permitido completar y resumir las etapas de esta investigación, ya sugeridas por ellos, en la tabla 2.

En 1981, el grupo incipiente de trabajo de la SEEN publica en un número monográfico sobre bocio endémico de la revista *Endocrinología*, el que puede considerarse el primer protocolo para el estudio del bocio endémico realizado en España². En él se definía lo que era un bocio y su clasificación (según Pérez et al^{3,4}), los criterios de endemia (siguiendo a Querido et al⁵), la yoduria y sus limitaciones⁶, y se sugería la medición de la tiotropina (TSH), cuya inclusión como cribado del hipotiroidismo congénito entonces estaba empezando a generalizarse. Finalmente, se proponía una ficha para la recogida de la información (fig. 1).

Aquel protocolo, propuesto hace ahora 24 años, ha sido de gran utilidad para todos los estudios posteriores que se han hecho en el país, de manera que no ha habido grupo que, de una u otra forma, no lo haya utilizado como referencia.

Como es natural, el tiempo no ha pasado en balde y en estos años se ha producido un gran volumen de información, tanto experimental como clínica y epide-

miológica, lo que obliga a adecuar aquel protocolo a estas nuevas evidencias.

En la elaboración del presente documento, además de los citados hasta el momento, se han tenido en cuenta los documentos de trabajo del grupo sobre yododeficiencia de la SEEN y el documento conjunto de la WHO/UNICEF/ICCIDD, publicado en 1994 y revisado en una reunión en Ginebra celebrada del 4 al 6 de mayo de 1999, titulado *Assesment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers*. Finalmente, se han puesto algunos ejemplos de los trabajos sobre yododeficiencia realizados en los últimos años por nuestro grupo en el sureste español.

TERMINOLOGÍA

Como ya se ha adelantado, en el momento actual resulta insuficiente hablar de epidemiología del bocio endémico, y es mucho más preciso hacerlo sobre la deficiencia nutricional de yodo. En la bibliografía en lengua inglesa se suele hablar de IDD⁷, un término que nos advierte que el problema se extiende más allá del simple bocio endémico o de la secuela, histórica ya en la mayoría de los países, del cretinismo. Esta nomenclatura es la que vamos a mantener en este protocolo, con el objetivo de utilizar un lenguaje más universal. En nuestra opinión sería suficiente hablar de deficiencia de yodo, sin incluir el adjetivo de desórdenes, tras-

TABLA 2. Etapas en el estudio del bocio endémico en España

Época	Años	Representación científica
Antigua	Hasta 1921	Trabajos esporádicos de autores aislados
Moderna	1922-1936	Marañón
Contemporánea	1946-1987	Ortiz de Landázuri
Actual	1987-actualidad	Morreale y Escobar del Rey

tornos o problemas, tal como se habla de deficiencia de vitamina A o de hierro. Al ser más directa la identificación, se hace ver ya desde el principio que estamos hablando de un déficit de un nutriente que tiene las características de ser esencial, pues no es sintetizado por el organismo, e imprescindible para su correcto funcionamiento. Sus necesidades sólo pueden ser satisfechas mediante suplementos adecuados, si la dieta no implica el uso habitual de la sal yodada y el consumo, varias veces por semana, de pescados y frutos marinos.

DIFERENTES OBJETIVOS-DIFERENTES PROTOCOLOS

El protocolo será diferente según la aproximación que se pretenda realizar hacia los TDY. En el momen-

to actual, los objetivos de un estudio sobre TDY los podemos agrupar:

Según el interés del estudio

El planteamiento será diferente si lo que se pretende es:

1. Diagnóstico poblacional de un área sobre la que no se tiene información previa. Aunque en la mayoría de las provincias y comunidades autónomas españolas se ha hecho algún estudio al respecto, aún quedan algunas en las que no se ha realizado ninguna prospección.
2. Reevaluación de una zona previamente estudiada.
3. Seguimiento de un programa de yodoprofilaxis. Aunque no de una forma sistemática, estarían en esta situación algunas zonas de Galicia y Cataluña y especialmente Asturias.
4. Evaluación de algunos de los trastornos relacionados con la deficiencia de yodo. El bocio sería una de estas consecuencias, pero también lo son la disminución del cociente intelectual (CI), la agudeza auditiva, etc.
5. Estudios de intervención (casos y controles), por ejemplo, en el embarazo.

Fig. 1. Modelo de ficha para el registro de la información propuesto en el protocolo de la SEEN en 1981.

Población						Fecha.....		N.º.....	
Apellidos.....						Nombre.....			
Sexo.....				Edad.....					
Peso..... kg			Talla.....		Perímetro cefálico.....cm				
Tiroides	OA	OB	I	II	III				
	☐	☐	☐	☐	☐				
Observaciones									
.....									
Tiroides	Yodo.....	Creatinina.....	Yodo/creatinina.....						
Sangre:	T ₄	TSH.....							
Excreción teórica en 24 h.....				Creatinina.....					

TABLA 3. Criterios poblacionales de trastornos por déficit de yodo actualmente en uso

Indicador	Población diana	Leve (grado I)	Moderada (grado II)	Grave (grado III)
Prevalencia de bocio por palpación	Escolares	5-19,9%	20-29,9%	> 30%
Volumen tiroideo superior al percentil 97 (ecografía)	Escolares	5-19,9%	20-29,9%	> 30%
Yoduria (mediana) (µg/l)	Escolares	50-99	20-49	< 20
TSH > 5 mU/ml en sangre	Neonatos	3-19,9%	20-39,9%	> 40%
Tioglobulina sérica, mediana (ng/ml)	Niños y adultos	10-19	20-39,9	> 39,9
Yodo en la leche materna	Madres lactantes	Semba y Delange ^a han propuesto que la concentración de yodo en la leche materna puede ser un marcador útil para conocer la ingesta de yodo de una población. La OMS propone que la concentración de yodo en la leche materna debe ser de, al menos, 200 µg/día, aunque los criterios no están sistematizados ^a		

^aSin embargo, parece ser que no es un buen indicador del grado de yododeficiencia de un colectivo. Incluso en áreas con deficiencia de yodo moderada-grave, el yodo se concentra en la leche materna. Estudios realizados en Sicilia mostraron que algunas mujeres tenían concentraciones de yodo en leche de 200 µg/día, con yodurias prácticamente nulas. En las tablas internacionales donde se exponen los criterios actuales, no aparece el yodo en leche entre los indicadores aconsejados.

Según el grupo de sujetos seleccionados para ser estudiados

1. Niños: la mayor parte de los estudios realizados sobre bocio endémico lo han sido en niños.

2. Neonatos y prematuros: el conocimiento de que la deficiencia de yodo se produce ya desde etapas muy precoces ha provocado la necesidad de incluir en los estudios de yododeficiencia a los neonatos y prematuros. No obstante, su estudio ofrece algunas dificultades específicas.

3. Población general adulta: no hay ninguna razón para que no pueda estudiarse la ingesta de yodo de una población a través de la yoduria de una muestra, adecuadamente representativa de la población adulta, si por las razones locales que fuesen, ésta fuese más factible que la de la población infantil.

4. Mujeres embarazadas: el mejor conocimiento de las consecuencias de la yododeficiencia durante el embarazo ha despertado el interés de su estudio. De hecho, parece razonable que los estudios de diagnóstico poblacional de yododeficiencia deban dirigirse selectivamente a este grupo, pues se trata de los sujetos preferentes de prevención primaria de la yododeficiencia, muy motivadas generalmente para la colaboración y fácilmente localizables a través de los programas de embarazo de todos los centros de salud del país.

5. Estudio de la concentración de yodo en la leche materna (tabla 3)⁸.

Aunque muchos de los procedimientos son comunes a todos los grupos, existen algunas precisiones para cada uno de ellos que iremos haciendo a lo largo de esta propuesta de protocolo.

Según el instrumento de evaluación

En la terminología del control de calidad, los instrumentos que se utilizan son los indicadores de proceso y los indicadores de impacto.

1. Los indicadores de proceso serían aquellos que miden directamente el consumo de productos yodados.

2. Los indicadores de impacto serían los criterios indirectos o clínicos de la yododeficiencia, bien los marcadores analíticos de ingesta de yodo como la yoduria, o bien de las consecuencias biológicas de una ingesta baja de yodo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ya sea para los indicadores de proceso o para los indicadores de impacto, antes de comenzar la investigación es necesario plantearse el diseño más adecuado a las posibilidades de la investigación. El diseño no es más que la estrategia que se va seguir. No será la misma si lo que se pretende es medir la prevalencia (p. ej., de bocio o de los valores de yoduria por debajo de un determinado punto de corte), el impacto de la yodación sobre un determinado efecto o investigar la interrelación entre yododeficiencia y alguna de sus consecuencias, por poner algunos ejemplos. Por eso es importante:

1. Definir con claridad los objetivos, delimitar los más importantes (que no deben ser más de 1 o 2) de los secundarios.

2. Identificar las variables más significativas del estudio, separando las principales de las secundarias, las dependientes de las explicatorias.

3. A ser posible, plantear una hipótesis *a priori*. En el momento actual, los estudios sobre yododeficiencia deberían aprovecharse no sólo para hacer el diagnóstico de la situación nutricional de yodo en la población, sino para avanzar algo más en alguna área controvertida sobre el conocimiento de la fisiopatología, el diagnóstico o la corrección de la yododeficiencia.

Si lo que se quiere es un estudio de prevalencia o transversal (un corte en un momento dado en una determinada población), es necesario:

1. Definir con claridad la población a la que va dirigida el estudio (neonatos, escolares, embarazadas, mercados, familias, etc.).

2. Conocer la distribución geográfica de esa población y su tamaño.
3. Disponer del censo de esa población.
4. Diseñar un procedimiento adecuado de selección que garantice que la muestra esté adecuadamente aleatorizada y sea representativa de la población estudiada.
5. Buscar los recursos y los colaboradores.
6. Garantizar los apoyos institucionales.
7. Reflexionar sobre los posibles sesgos.

Si lo que se pretende es un estudio de intervención, será muy importante:

1. La disponibilidad adecuada y la selección de los casos.
2. Disponer de controles adecuados, debidamente pareados respecto a los casos, pues a veces es más difícil conseguir éstos que aquéllos. Lo que se ha realizado en muchos estudios es tomar como controles los individuos de zonas en las que ya se habían realizado estudios y en las que se había comprobado la escasa o nula incidencia de bocio y una excreción de yodo urinario normal.
3. Reflexionar sobre los posibles sesgos.

PREVISIONES ÉTICAS

El investigador debe saber que todos los estudios, incluidos los de tipo descriptivo, participan siempre de alguna forma de intervención sobre los sujetos estudiados. Por esto, las expectativas de los sujetos investigados y la información adecuada, incluida la información de los resultados, deben estar garantizadas mediante un consentimiento, al menos oral y, si procediera, también por escrito. Por otro lado, al tratarse en muchas ocasiones de investigaciones sobre diagnósticos de salud de una población, las autoridades sanitarias y municipales deberán ser informadas de la iniciativa y el desarrollo del estudio, así como de los resultados.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra de cualquier estudio es el tamaño de muestreo para cada una de las variables del estudio, y dependerá del error de muestreo que se quiera asumir *a priori*, la rigidez en la protección de errores (tipo 1 o 2) que se imponga y la variabilidad estimada en la variable estudiada. Aunque las presunciones son las mismas cualquiera que sea el diseño del estudio (transversal o de prevalencia, de casos y controles, de cohortes o de intervención) y cualquiera que sea el tipo de variable (continuas o discretas), para cada uno de ellos habría que hacer algunas consideraciones específicas⁹. De todas las presunciones *a priori*, una de las que más puede influir en el tamaño de la muestra definitiva es la sensibilidad o error de

muestreo final que se quiera admitir, que es también la más discrecional o subjetiva.

Pongamos un ejemplo de un estudio de prevalencia: por estudios previos presumimos que la prevalencia de bocio en la población es del 25%. Aplicamos la fórmula más sencilla del cálculo del tamaño de la muestra para variables dicotómicas¹⁰, ignorando en este caso el error β :

$$N = Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1 - p) / \theta^2$$

(N = número de casos necesarios; Z = puntuación diferencial típica; α = control de error tipo 1; p = prevalencia teórica, y θ = error de muestreo).

Diseñamos varias simulaciones con diferentes sensibilidades (θ) (error de muestreo) y con la misma protección de error $\alpha = 0,05$:

$$\theta = 0,02; N = 1,967^2 \times 0,25 \times 0,75 / 0,02^2 \cong 1.843 \text{ casos.}$$

$$\theta = 0,05; N = 1,967^2 \times 0,25 \times 0,75 / 0,05^2 \cong 295 \text{ casos.}$$

$$\theta = 0,10; N = 1,967^2 \times 0,25 \times 0,75 / 0,10^2 \cong 74 \text{ casos.}$$

Con estos mismos ejemplos, si no se conociera un estimador puntual previo (en este caso la prevalencia de 25%), porque nunca se hubiera realizado el estudio en aquella población y se ignorara cuál podía ser este estimador, la fórmula propuesta por Tsokos sería:

$$N = Z_{\alpha/2}^2 / 4d^2$$

En este caso, los tamaños de la muestra para las mismas precisiones serían mucho más altos:

$$\theta = 0,02; N = 1,967^2 / 4 \times 0,02^2 \cong 2.460 \text{ casos.}$$

$$\theta = 0,05; N = 1,967^2 / 4 \times 0,05^2 \cong 390 \text{ casos.}$$

$$\theta = 0,10; N = 1,967^2 / 4 \times 0,10^2 \cong 97 \text{ casos.}$$

Otras aproximaciones, incluyendo el error β , nos darían otros tamaños de muestra distintos.

Como se ve, el cálculo del tamaño de la muestra es directamente proporcional a la varianza (S^2) (variabilidad) de la variable estudiada e inversamente proporcional a la diferencia (o nivel de sensibilidad) que se pretenda detectar, corregido por un factor que es una función que depende del nivel de protección de los riesgos de primera (α) o segunda especie (β). Como se ve, el tamaño de la muestra varía mucho en función de las estimaciones que el investigador haga *a priori*. Sin embargo, su cálculo es una condición imprescindible para conocer las posibilidades de realización del estudio, así como el error de muestreo que estará cometiendo al finalizar el estudio.

Aunque la fórmula matemática es la manera más pertinente de acercarse al cálculo del tamaño de la

muestra, pues permite comprender su significado, en la actualidad hay tablas, nomogramas o programas de ordenador que lo facilitan.

La UNICEF ha recomendado para los estudios epidemiológicos de investigación de la situación de ingesta de yodo, y otras deficiencias nutricionales, la realización de un muestreo por grupos o conjuntos multietápicos y “proporcional al tamaño de la población” (PPS)^{10,11}. Este método se ha usado durante muchos años para la evaluación de los programas de inmunización de los países en desarrollo. El procedimiento exige conocer la población total a la que va dirigido el estudio (escolar, mujeres embarazadas u otros). Para un área geográfica más o menos homogénea, son seleccionados 30 grupos o unidades de análisis. Menos grupos pueden estimar falsamente la verdadera prevalencia poblacional¹². El número de sujetos potencialmente estudiados divididos por 30 es el intervalo de muestreo (k). Dentro de cada grupo se elige a un número determinado de sujetos. Aunque el número es flexible, es recomendable incluir al menos a 30 sujetos dentro de cada grupo, pues esto permite hacer ya inferencias, como por ejemplo, ver las diferencias entre grupos, ya que da una indicación de donde la deficiencia de yodo puede ser un problema. Como se ve, son necesarios al menos 900 sujetos por estudio.

En los casos en que no se tiene información previa sobre la situación de la ingesta de yodo, la WHO/ICCIDD recomienda que al menos 200 niños sean investigados en una determinada escuela, o todos los de la escuela si son menos. Como sugerencia, propone que en una escuela de 600 niños, con intervalo de confianza del 95% y la misma precisión relativa, se requiere el examen de 83 niños si la prevalencia estimada es del 50%, pero 234 niños si la prevalencia es del 20%. Finalmente, recomienda que se seleccione al menos a 30 niños para medir el yodo en la orina.

INDICADORES DE PROCESO

Como indicadores de proceso existen los criterios de consumo de yodo. La WHO/UNICEF y la ICCIDD^{13,14} recomendaban que la ingesta diaria de yodo fuera como sigue:

- Niños de 0-59 meses: 90 µg.
- Niños de 6-12 años: 120 µg.
- Adultos (por encima de 12 años): 150 µg.
- Mujeres embarazadas y lactantes: 200 µg.

Sin embargo, recientemente se ha revisado la ingesta de yodo indicada para las mujeres embarazadas y lactantes, y se ha recomendado que sea más alta de los 200 µg propuestos, por lo que la ingesta se ha elevado hasta los 250-300 µg/día^{15,16}. La deficiencia de yodo ocurre cuando su ingesta está por debajo de estos valores.

La deficiencia de yodo es un fenómeno ecológico, presente prácticamente en todos los continentes. Ocurre cuando la cantidad de yodo en el agua o en los alimentos de una determinada población es baja y no satisface los requerimientos anteriormente mostrados.

EVALUACIÓN DE LAS NORMATIVAS ESTATALES SOBRE SAL YODADA

Como consecuencia de la participación de España en las Asambleas Mundiales de la OMS, en abril de 1983 se publicó el Real Decreto 1424/1983 (BOE n.º 130) que aprobaba la reglamentación tecnosanitaria para la obtención, la circulación y la venta de sal y salmueras comestibles, en la que se definía la sal yodada. Sin embargo, la publicación de este decreto no llevó aparejada una campaña informativa a la población, ni se tradujo en acciones concretas a escala nacional para la consecución de las directrices propuestas por la OMS. El Real Decreto autorizó que se podía poner sal yodada en el mercado, pero fijando unas condiciones que restringían su utilidad, tales como la limitación de la yodación a la sal refinada de mesa, empaquetada en bolsas de 1 kg, excluyendo la yodación de la sal gruesa, empleada sobre todo en ambientes rurales, tanto para cocinar como para la conservación de carnes y embutidos. Ha seguido, por tanto, en circulación la sal refinada sin yodar, o con denominaciones, como la de sal marina, que llevaban a la confusión, ya que el consumidor podía pensar que, viniendo del mar, contendría más yodo, mientras que contiene tan poco yodo como las demás sales no yodadas. Tampoco se legisló la yodación de la sal utilizada en las industrias alimentarias ni en alimentación animal. Por lo que sabemos hasta ahora, la yodación exclusiva de la sal refinada no es suficiente para erradicar los problemas derivados de la deficiencia de yodo. Por todo ello, el decreto quedó muy obsoleto y aún se está muy lejos de la yodación universal de la sal, que es lo que en la actualidad aconsejan la WHO/UNICEF/ y la ICCIDD.

En los años 1992 y 1993, la revista *Endocrinología* dedicó sus editoriales a la revisión del problema de las disfunciones por deficiencia de yodo, con especial referencia a la situación en España (Escobar del Rey y Morreale, 1992, y Escobar del Rey, 1993). La SEEN se hizo eco de los compromisos aprobados por los organismos internacionales y elaboró el “Consenso para la prevención y control de los trastornos causados por la deficiencia de yodo en España” (1993)¹⁷. Este documento, basado en las resoluciones y las Asambleas Mundiales de OMS (1986 y 1990), se publicó en 1993. En él, la SEEN secundaba la propuesta de eliminar los trastornos causados por la carencia de yodo para el año 2000, asumida por la OMS en 1990.

Sin embargo, los sucesivos gobiernos de nuestro país no han mostrado, hasta ahora, mayor interés por la erradicación de los TDY. Ya Marañón, en 1927,

dejó dicho que “compete al médico denunciar el problema, pero la solución compete al Estado”¹⁸.

EVALUACIÓN DE LA PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE SAL YODADA

Aunque el yodo está presente en muchos alimentos, su concentración es muy poco previsible y, por otro lado, dependiente del proceso de manipulación culinaria o preparación industrial.

En los estudios realizados por nuestro grupo, el consumo de leche, la procedencia del agua, la ingesta de sal yodada, la toma ocasional de productos dietéticos y la exposición a desinfectantes o productos yodados son los condicionantes más habituales de los valores de yoduria de nuestra población¹⁹. De todos ellos, el que se consume de forma más habitual es la sal yodada.

La yodación de la sal es una decisión que necesita el concurso de múltiples agentes, especialmente del Gobierno de la nación y de la industria. El coste de la yodación es menor de 5 céntimos de euro por persona y año²⁰, por lo que las razones económicas no son las que justifican su puesta en práctica.

La sal es yodada por la adición de cantidades fijas de yodato potásico en el momento de la producción, bien como sólido o como líquido. El yodato potásico (KIO_3) o sódico (NaIO_3) es recomendado por encima del yoduro potásico (KI) porque es mucho más estable²¹, una estabilidad crucial para garantizar que la cantidad de yodo que llega al consumidor es la recomendada.

La WHO/UNICEF/ICCIDD recomienda que, para garantizar que las personas ingieran al menos 150 $\mu\text{g}/\text{día}$ de yodo, la concentración de yodo en la sal en el punto de producción debe estar entre 20 y 40 mg de yodo por kilogramo de sal (p. ej., 20 y 40 ppm de yodo)¹⁴. Una situación típica es aquella en la que la pérdida de yodo en la sal es menor de un 20% desde la producción hasta el lugar del consumo, durante el proceso de cocinado se pierde un 20% y se ingiere una media de 7 g de sal por día. Bajo estas circunstancias la mediana de yodo en la orina oscilará entre 100 y 150 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Desde estas consideraciones, una primera evaluación de la ingesta de yodo en la población puede hacerse investigando el consumo de sal yodada, que es el nutriente que garantiza el aporte de yodo de manera más estable. Se pueden seguir las siguientes aproximaciones:

1. Evaluar la legislación nacional o autonómica sobre la yodación de la sal.

2. Evaluar la calidad de la sal yodada disponible en los mercados. Aunque el Estado tiene la obligación de garantizar la yodación adecuada de la sal yodada que hay en el comercio, puede realizarse una evaluación independiente utilizando algunos de los métodos disponibles^{11,22}.

3. Llevar a cabo encuestas de la distribución y consumo de sal yodada en los mercados locales.

4. Realizar encuestas familiares o personales sobre el tipo de sal yodada consumida. Así, por ejemplo, por las encuestas hechas por nuestro grupo en Jaén, Córdoba y Málaga, bien por correo a madres de población escolar, bien directamente en el domicilio de población adulta, sabemos que menos del 30% de la población consume habitualmente sal yodada¹⁹.

El objetivo recomendado es que en al menos el 90% de los hogares se consuma sal yodada. Esto no se podrá conseguir si no se persigue el objetivo de la yodación universal, tal como han propuesto repetidamente las diferentes organizaciones internacionales y ha reclamado sin éxito para España el grupo de trabajo de la SEEN sobre yododeficiencia¹⁸.

INDICADORES DE IMPACTO

La medición de la yoduria y la prevalencia de bocio por palpación son los 2 estándares mejor conocidos. La medición del tamaño tiroideo por ecografía necesita algunas consideraciones previas. La medida de la TSH en los cribados neonatales y de la tiroglobulina puede aportar información válida al diagnóstico poblacional. La determinación y el cribado de la tiroxina (T_4) libre en el embarazo están siendo motivo de controversia y plantean nuevas posibilidades. Otras aproximaciones, como la evaluación de alguna de las consecuencias de la deficiencia de yodo, como la disminución del nivel auditivo o del CI, aún necesitan ser investigadas. De todas ellas, de sus ventajas e inconvenientes, a continuación se hace una breve reflexión, aunque antes, en la tabla 3, se resumen los criterios poblacionales de TDY actualmente en uso.

YODO URINARIO

La yoduria se mide en orina ante la dificultad e imprecisión de medir el yodo en la dieta. La yoduria es un buen marcador del yodo ingerido, ya que existe a largo plazo en los individuos un equilibrio entre la ingesta y la eliminación urinaria. Por otro lado, el aclaramiento renal de yodo es bastante constante, por lo que la yoduria fluctúa con las concentraciones plasmáticas de yodo, que dependen sobre todo de la ingesta de yodo y de la cantidad absorbida en el intestino^{23,24}. Hay una gran experiencia en la medición de la yoduria en poblaciones y se ha usado a gran escala en muchos estudios en todo el mundo²⁵.

La introducción sistemática de la medición de yodo en orina en los estudios poblacionales supuso un gran refuerzo para el diagnóstico del bocio endémico por palpación y permitió una cuantificación de las endemias de bocio según la gravedad del déficit de yodo⁵.

Puesto que la obtención de la orina de 24 h es difícil en los estudios poblacionales, la medición de una

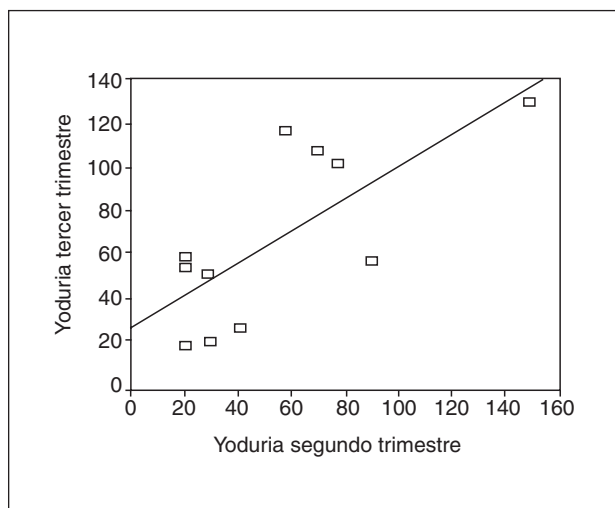


Fig. 2. Resultados de las yodurias determinadas en el segundo y el tercer trimestre de embarazo por nuestro grupo²⁷.

muestra ocasional es de gran utilidad para la investigación de la deficiencia de yodo en la dieta. Numerosos estudios han demostrado que una muestra ocasional de orina, tanto en niños como en adultos, proporciona un perfil adecuado de la ingesta de yodo de una población, siempre que se estudie un número suficiente de sujetos.

Ante la dificultad de medir en los estudios poblacionales la orina de 24 h²⁶, en la práctica lo que se hace es la medición del yodo en una muestra ocasional de orina. Jolin y Escobar⁶ demostraron, ya en 1965, que la medición del cociente yodo/creatinina (Y/C) en una

muestra ocasional representaba con fidelidad el cociente Y/C en la orina de 24 h. Esta observación satisfacía las necesidades de los estudios de población en los que la toma de muestras de orina de 24 h es casi imposible y proporciona un perfil adecuado de la ingesta de yodo de una población, siempre que se estudie a un número suficiente de sujetos.

Aunque para un mismo individuo puede haber variaciones sensibles de un día para otro, esta variación, sin embargo, tiende a ser estable en períodos prolongados de la vida de un sujeto. Como se puede observar en la figura 2, existe una estrecha correlación entre la yoduria de 11 mujeres embarazadas medidas tanto en el segundo como en el tercer trimestre ($r = 0,73$; $p = 0,009$)²⁷.

Para corregir la imprecisión que supone la extrapolación a las 24 h de los resultados de una muestra ocasional, es frecuente que se expresen los contenidos de yodo en relación con la cantidad de creatinina de la muestra ocasional, y se asume que la excreción urinaria de creatinina es constante, no sólo entre individuos sino también para cada individuo a lo largo del tiempo²⁸.

En la mayor parte de los numerosos estudios publicados en España en los últimos años sobre bocio endémico, se aporta información simultánea sobre la yoduria en una muestra ocasional y el cociente Y/C en orina, y no es excepcional encontrar discrepancias notables entre ambos²⁹⁻³¹.

No obstante, situaciones en las que la excreción de creatinina es baja, como ocurre en poblaciones con una ingesta caloricoproteínica baja, pueden conducir a una sobreestimación de la ingesta de yodo²⁸. Por otro

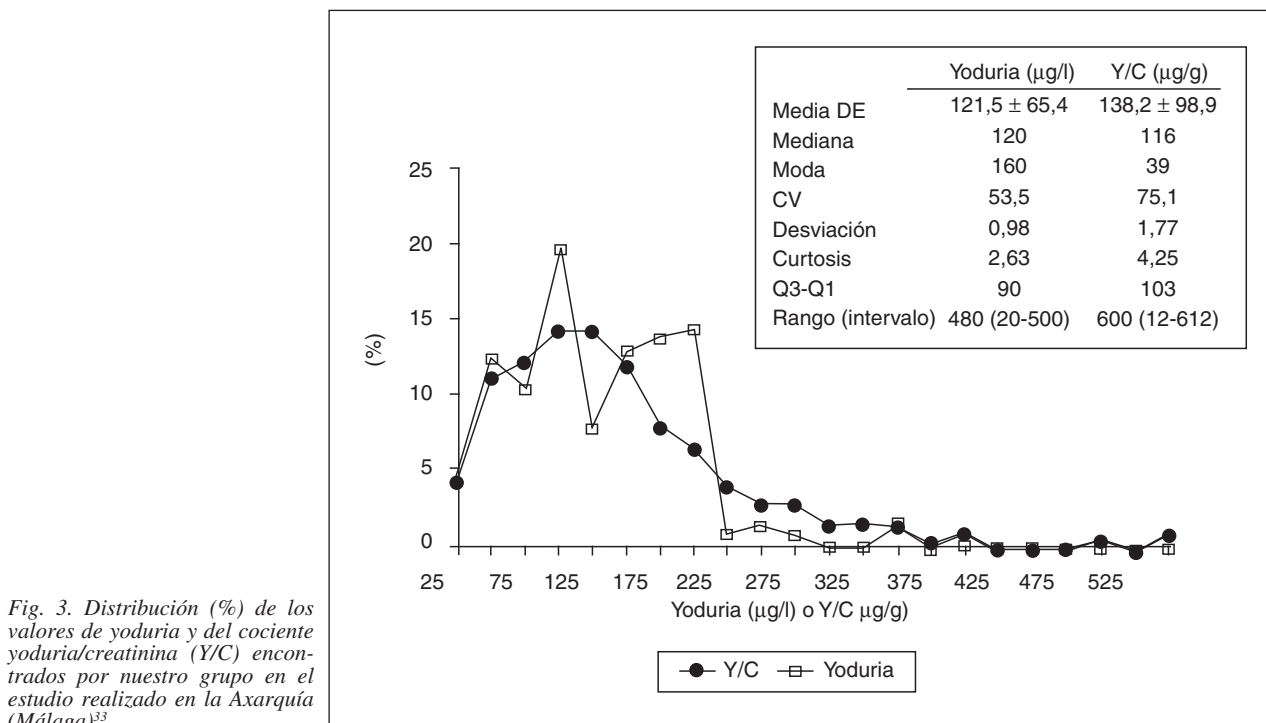


Fig. 3. Distribución (%) de los valores de yoduria y del cociente yoduria/creatinina (Y/C) encontrados por nuestro grupo en el estudio realizado en la Axarquía (Málaga)³³.

lado, la creatinina en orina no cumple las condiciones de un buen estandarizador (no modificar sustancialmente la varianza del estandarizado, no correlacionar con él, no covariar con otras terceras variables, etc.).³²

En la figura 3 se representan las 2 distribuciones comparadas (yoduria e Y/C) tomadas del estudio de la Axarquía³³. Como se ve, algunos de los parámetros estadísticos pueden diferir sensiblemente.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS SOBRE LA TOMA Y LA CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA DE ORINA

Desde luego, la mejor orina para el análisis de yodo urinario es la de 24 h. Puesto que su obtención en los estudios poblacionales es difícil, se prefiere tomar una muestra aislada, preferentemente la primera orina de la mañana, lo que se debe a que es más cómodo, tanto para el paciente como para su recogida en el laboratorio, y no hay grandes diferencias entre los valores obtenidos. Sólo se necesitan pequeñas cantidad de orina, que varían según la técnica empleada (0,05-1 ml suelen ser suficientes). Por precaución, debe reservarse y guardarse cierta cantidad.

Las muestras se recogen en recipientes (tubos y botes de orina) que deben estar bien cerrados con el fin de evitar la evaporación, pues puede incrementar falsamente la concentración. En general, las muestras no requieren refrigeración ni adición de conservantes. Si el análisis se va a demorar, sí es conveniente guardarlas en el refrigerador, añadiendo, si hay alguna demora en su conservación, CIH 6N (2 gotas es suficiente) al tubo de orina. También pueden mantenerse en el congelador durante varios meses y pueden descongelarse en varias ocasiones. En este caso, es necesaria una descongelación completa antes de su medida. Es muy importante una identificación adecuada con marcadores indelebles.

En los estudios que se hagan en condiciones en las que las muestras de orina no se recojan de manera controlada directamente por personal involucrado en el estudio epidemiológico (como en los estudios de escolares), y se trate de muestras de adultos y mujeres embarazadas, se debe tener sumo cuidado en tomar una muestra de orina independiente de la que se vaya a utilizar para otros análisis. Las muestras en las que se hayan introducido tiras diagnósticas, aunque sea durante pocos segundos, deben excluirse. Estas tiras contienen cantidades importantes de yoduro potásico, que se eluyen muy rápidamente en la orina y dan valores mucho más altos que los reales³⁴.

TIPOS DE TÉCNICAS

Existen numerosos métodos para la determinación del yodo urinario, y varían desde los muy precisos con instrumentos altamente sofisticados hasta los semi-

cuantitativos. La mayoría de los métodos se basan en la reacción de Sandell-Kolthoff³⁵, en la que el yodo, en forma de yoduro, actúa como un catalizador en la reducción del ión cérico (Ce^{4+} a Ce^{3+}) acoplado a la oxidación del arsenito (As^{3+} a As^{5+}). El ión cérico (Ce^{4+}) tiene un color amarillo, mientras que su forma reducida (Ce^{3+}) es incolora. De esta forma, la velocidad de desaparición del color amarillo es directamente proporcional a la cantidad de yoduro presente en la muestra, que reduce el cérico (Ce^{4+} a Ce^{3+}). Esta reacción es muy específica y altamente sensible, lo que la hace básica para la mayoría de los métodos químicos que detectan el yodo en orina.

Por lo general, las muestras requieren una digestión previa de la materia orgánica u otro paso de purificación para evitar las sustancias que posteriormente puedan interferir (tiocianato, ión ferroso, nitrato, etc.)³⁶, al reducir u oxidar el cérico o el arsenito.

Métodos de digestión con ácido clórico

Este método utiliza el ácido clórico como agente para digerir las muestras de orina. Posteriormente, se somete la muestra a la reacción de Sandell-Kolthoff. Existen numerosas modificaciones de este método en lo que se refiere a los volúmenes, la concentración, los tiempos de incubación, la temperatura y la longitud de onda de medida. En nuestro laboratorio utilizamos el método de Sak modificado por Benotti y Benotti³⁷. Se requieren pequeñas muestras de orina (0,5 ml). El inconveniente es que la preparación de los reactivos puede ser explosiva y que, por la potencial toxicidad, debe de trabajarse en una campana extractora y/o con otros sistemas de seguridad. Se requiere un baño de arena o un bloque calentador similar para realizar la digestión entre 90 y 110 °C, un baño de agua para la última reacción a realizar y un colorímetro.

Métodos con persulfato amónico

Las muestras de orina se digieren con persulfato amónico^{38,39}. En general, este método es muy parecido al anterior, tiene la ventaja de que la preparación de los reactivos no es explosiva y los vapores producidos no son tan tóxicos. Existen distintas variaciones de este método, entre las cuales nos encontramos con una en las que las reacciones se llevan a cabo en microplacas⁴⁰. Esto reduce el volumen de orina requerido, evita la presencia de vapores tóxicos y reduce el volumen de sustancias tóxicas de desecho.

Otros métodos

Existen varias técnicas con cierta sofisticación, entre las cuales nos encontramos con algunas que realizan el análisis del yodo por dilución isotópica⁴¹, cromatografía líquida de alta resolución (*high performance liquid chromatography* [HPLC])^{42,43}, o mediante autoanalizadores (Technicon Autoanalyzer)⁴³. Esta última utiliza un sistema automatizado formado por distintos módu-

TABLA 4. Coeficientes de variación (CV) de distintas técnicas empleadas en la medida del yodo urinario

	Referencia	CV intraensayo (%) (media $\pm$ DE)*	CV interensayo (%) (media $\pm$ DE)*
Ácido clórico (nuestro laboratorio)		3,2 (266 $\pm$ 8)	3,19 (97 $\pm$ 3) 2,32 (120 $\pm$ 3) 5,25 (142 $\pm$ 7) 3,35 (264 $\pm$ 9)
Persulfato amónico	40	$\leq$ 15 (17 $\pm$ 3) $\leq$ 6,7 (38 $\pm$ 3) $\leq$ 1,7 (150 $\pm$ 3) $\leq$ 2 (317 $\pm$ 7)	$\leq$ 20 (20 $\pm$ 4) $\leq$ 10 (37 $\pm$ 4) $\leq$ 4,4 (143 $\pm$ 7) $\leq$ 4,5 (305 $\pm$ 14)
	38	9,1 (53 $\pm$ 5) 7,8 (185 $\pm$ 15) 4 (445 $\pm$ 18)	10,2 (58 $\pm$ 6) 7,9 (412 $\pm$ 33)
Autoanalizadores	46	$\leq$ 10 (13-375)	$\leq$ 15 (13-375)
HPLC (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)	42	$\leq$ 3,9 (60)	

Entre paréntesis, el valor de yoduria al que se refiere el CV.

*Datos expresados en $\mu\text{g/l}$.

los en los que se realizan las diferentes reacciones, incluida la digestión previa de la muestra. Por lo general, no se suelen utilizar mucho al tener un coste más elevado.

Métodos semicuantitativos

Se pueden utilizar diferentes métodos basados en la digestión previa con ácido clórico o persulfato amónico, con el fin de clasificar la muestra de orina dentro de un determinado intervalo (p. ej., inferior a 50, 50-100, 100-200 $\mu\text{g/l}$, etc.)⁴⁴.

Otros métodos semicuantitativos se basan en la oxidación, catalizada por el yodo, de la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina por la mezcla de ácido peracético/ H_2O_2 . Se obtiene un producto coloreado que se mide según una escala previamente establecida (< 100, 100-300 y > 300 $\mu\text{g/l}$)^{45,46}. Las muestras de orina tienen que pasarse previamente por una columna de carbón activo para retirar las sustancias interferentes. Tiene el inconveniente de que no se puede usar con orinas que hayan estado congeladas, por lo que resultan de poca utilidad en estudios epidemiológicos.

ELECCIÓN DEL MÉTODO

La elección del método depende de la aplicación que se le vaya a dar a los resultados, el número de muestras, el coste y la capacidad técnica del laboratorio que vaya a realizar los análisis. En general, para los estudios epidemiológicos es suficiente un método que sea simple, rápido y de bajo coste. Para este propósito, las pruebas rápidas y el método de la digestión con persulfato amónico dan un resultado comparable al que se obtiene con el ácido clórico. Para investigación, sin embargo, podrían utilizarse métodos más complejos y costosos, como los automáticos (Technicon Autoanalyzer) o los que utilizan HPLC. Según nuestra experiencia, el método que utiliza la digestión con ácido clórico da un buen resultado, con lo que

también se puede utilizar sin ningún problema para investigación y no requiere un equipamiento tan costoso ni complicado; además es relativamente rápido. Otra ventaja del método del ácido clórico es que sirve para valorar el contenido en yodo de toda clase de muestras biológicas (suero, leche, tiroides, alimentos, etc.), mientras que los de persulfato amónico y los que utilizan HPLC sin digestión previa de la muestra sólo sirven para orina y agua.

CONTROL DE CALIDAD

Todos los laboratorios deberían diseñar estrategias de control de calidad interno y externo con el fin de garantizar la fiabilidad de los resultados. En la tabla 4 se presentan los coeficientes de variación inter e intra-ensayo de nuestro laboratorio, junto con algunos otros extraídos de estudios realizados con otros métodos.

La participación en un control de calidad externo es de gran importancia. Aporta al laboratorio una visión global del método utilizado y pone de manifiesto los posibles errores relativos y la variabilidad interlaboratorio de los análisis realizados. En la tabla 5 se exponen los valores de yodo en orina ($\mu\text{g/l}$) obtenidos a partir de las muestras de orina que conformaban el control de calidad externo realizado en 4 centros españoles en el año 2002.

INTERPRETACIÓN

La medición del yodo en la orina es, en este momento, el procedimiento más útil para el diagnóstico de la situación nutricional de yodo, ya que refleja la situación nutricional durante los días de la medida, mientras que el tamaño del tiroides es la consecuencia de lo que ha ocurrido los meses o los años anteriores. En una parte de la población infantil puede persistir el aumento del tiroides, incluso después de satisfechos los requerimientos nutricionales de la población.

TABLA 5. Valor de las yodurias ($\mu\text{g/l}$) del control de calidad externo realizado en el año 2002 en 4 laboratorios españoles de manera independiente

Orina n.º	Asturias	Cataluña	Madrid	Málaga
1	87	93	85	71
2	129	139	125	122
3	286	> 338	255	310
4	41	53,3	65	48
5	254	332	265	287
6	173	234	205	215
7	—	20,6	35	25
8	95	98,7	55	98
9	240	284	275	279
10	125	168	149	149

TABLA 6. Valores de yoduria utilizados para clasificar la situación nutricional de ingesta de yodo en la población general y escolar, excluyendo las mujeres embarazadas y lactantes

Mediana de yoduria	Ingesta de yodo	Situación nutricional
< 20 $\mu\text{g/l}$	Insuficiente	Deficiencia grave
20-49 $\mu\text{g/l}$	Insuficiente	Deficiencia moderada
50-99 $\mu\text{g/l}$	Insuficiente	Deficiencia leve
100-199 $\mu\text{g/l}$	Adecuada	Adecuada
200-299 $\mu\text{g/l}$	Ligeramente superior a la adecuada	Riesgo de inducir hipertiroidismo en grupos susceptible dentro de los 5 a 10 años siguientes a la introducción de la sal yodada
> 300 $\mu\text{g/l}$	Excesiva	Riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo/enfermedades tiroideas autoinmunitarias

MEDIA O MEDIANA

Los datos son convenientes representarlos con una curva de distribución de frecuencias (fig. 3). Lo habitual es que no esté normalmente distribuida. Por esta razón se suele utilizar la mediana en vez de (o además de) la media como medida de centralización para representar los resultados y los percentiles en lugar de la desviación estándar. Una mediana de yodo en orina por encima de 100 $\mu\text{g/l}$ (punto de corte propuesto para que una población este libre de deficiencia) implicaría una ingesta de al menos 150 $\mu\text{g/día}$. Además, se propone que no más del 20% de las muestras estén por debajo de 50 $\mu\text{g/l}$ y/o que el primer quintil (percentil 20) sea al menos 50 $\mu\text{g/l}$.

Sin embargo, tomando la misma dosis de yodo en el tiempo, el yodo que queda acumulado (atrapado) es el mismo si el suplemento de yodo se hace una vez al día o una vez a la semana⁴⁷, debido a que la retención de yodo es un porcentaje constante de su ingesta. El yodo no almacenado es rápidamente eliminado por la orina, y después de una única alta ingesta de yodo, el porcentaje de yodo que se elimina por esta vía es muy alto durante 1 o 2 días⁴⁸. En este período con alta eliminación, los valores de la media son más altos que

los de la mediana. Como la ingesta de yodo es muy irregular, la ingesta en grandes grupos de población quedaría mejor representada por la media que por la mediana sólo si se excluye a los sujetos con una ingesta muy elevada de yodo⁴⁹.

Recientemente, Andersen et al⁵⁰ han estudiado la excreción urinaria de yodo en 16 sujetos normales mensualmente a lo largo de 1 año. Los valores individuales oscilaron entre 10 y 260 $\mu\text{g/l}$ de yodo en la orina. Los autores llegan a la conclusión de que un único valor bajo en un sujeto no significa que esté expuesto a deficiencia de yodo, y que el énfasis hay que ponerlo en los valores de la mediana dentro de una población. A pesar de esto, en los sujetos con yodurias menores de 50 $\mu\text{g/l}$, los autores encuentran una correlación negativa con los valores de TSH⁵⁰.

CRITERIOS DE YODODEFICIENCIA EN FUNCIÓN DE LA YODURIA

En la tabla 6 se resumen los criterios o puntos de corte habitualmente utilizados en población general y en escolares, excluyendo a las mujeres embarazadas y lactantes, para considerar la situación nutricional de yodo en función de la yoduria²⁰. En un documento de la Unión Europea, se pone como límite superior orientativo para las mujeres embarazadas y lactantes la cifra de 600 μg de yodo/día⁵¹.

No es éste el momento de revisar los posibles riesgos de un exceso de yodo en la dieta^{52,53}, pero sí es interesante comentar que estos criterios están basados en la experiencia de numerosos estudios epidemiológicos y de intervención en los que el objetivo ha sido la reducción de los problemas de deficiencia de yodo de muchos países, a veces con endemias dramáticas, y basándose generalmente en la reducción del bocio. Sin embargo, estudios recientes⁵⁴ han demostrado que, en poblaciones escolares con medianas de yoduria de 120 $\mu\text{g/l}$, el dintel auditivo sigue un gradiente en función de la yoduria, incluso entre 100 y 200 $\mu\text{g/l}$. Es razonable que sea así, pues la yoduria es una variable aleatoria continua. El establecimiento de un punto de corte de 100 $\mu\text{g/l}$, para identificar la situación nutricional óptima, implica que el 50% de la población estaría sometida a riesgo de, al menos, bocio y que determinado número de sujetos estaría entrando y saliendo en este grupo de riesgo. Sabiendo que la exposición es crónica y que la solución exige un cierto tiempo de exposición a valores suficientes de ingesta de yodo, el mantenimiento oficial de 100 $\mu\text{g/l}$ parece claramente insuficiente. Un punto de corte entre 150 y 200 $\mu\text{g/l}$ nos parece mucho más realista para considerar la situación nutricional libre de riesgo.

TAMAÑO TIROIDEO

Tradicionalmente se ha evaluado el tamaño del tiroides mediante inspección y palpación y, más recientemente, por ecografía.

Tamaño tiroideo por palpación

El tamaño de la glándula tiroidea es una función de la superficie corporal y cambia con la edad, el sexo, la pubertad, la ingesta de yodo, el embarazo y el hábito tabáquico⁵⁵. Durante muchos años el diagnóstico de aumento de tamaño de la glándula tiroides (bocio) sólo se ha podido hacer por palpación. En las primeras publicaciones sobre bocio endémico grave del siglo XIX y comienzos del XX, los detalles sobre el tamaño del bocio faltaban pues lo importante era el reconocimiento de su presencia. Probablemente fue Maraño el primero en proponer que todo aumento de la glándula en un niño era anormal^{1,56}.

Sin embargo, no fue hasta mucho después cuando la exploración clínica se ha estandarizado. Desde 1963, la mayoría de los investigadores aceptaron la clasificación de Pérez et al³ sobre el tamaño del bocio, definido como “una glándula tiroides cuyos lóbulos laterales son de mayor tamaño que la última falange del dedo pulgar de la persona que está siendo examinada”, definición y clasificación que, con algunas modificaciones, la mayoría de las agencias internacionales e investigadores aún aplican^{2,22,24}.

Aunque hasta ahora no ha existido ninguna prueba de referencia contra la que validar la palpación del tiroides, en general se considera que es una exploración con una sensibilidad baja y que sobrestima la presencia de bocio^{57,58}.

En neonatos, debido al pequeño tamaño de la glándula, la exploración es poco útil. En niños, el grupo de edad más representativo para el estudio de los TDY está entre los 6 y los 12 años, aunque otros prefieren situarlo entre los 8 y los 10 años; la pubertad y la edad adulta son los grupos de edad en los que la prevalencia de bocio puede ser mayor. Las mujeres embarazadas o lactantes forman un grupo de riesgo de TDY y son bastante accesibles a la colaboración.

En cuanto a las técnicas de palpación, existen las siguientes:

1. Inspección del cuello: con el explorador delante del sujeto explorado, se examina el cuello de éste, primero en posición neutral y luego en extensión máxima, y se solicita que degluta para poder apreciar mejor si el tiroides se hace visible (es conveniente tener agua a mano para facilitar la deglución). Así, se hace una primera valoración del tamaño (visible o no).

2. Palpación del cuello: se realiza con las yemas de ambos pulgares, si se está situado frente al sujeto explorado, o con los dedos índice y medio, si se hace desde atrás. Así, se pueden delimitar los lóbulos tiroideos que se movilizan con la deglución, al tiempo que se aprecia la consistencia de la glándula y la existencia o no de nódulos.

Del conjunto de ambas valoraciones, se obtiene el tamaño del tiroides. Cuando hay duda entre 2 evaluadores, se anota siempre el de menor tamaño. La experiencia es de gran importancia para aumentar la preci-

TABLA 7. Evolución en la clasificación del tamaño del bocio por inspección y palpación

Tamaño del tiroides	OMS 1960	OMS 1993
No palpable	0	0
Lóbulo palpable, pero menor o igual que la falange terminal del pulgar del explorador	0	1
Lóbulo palpable, pero mayor que la falange terminal del pulgar del explorador	1a	1*
Bocio palpable y visible sólo con el cuello en extensión completa	1b	1*
Bocio visible con el cuello en posición normal	2	2
Bocio de gran tamaño visible a 10 m	3	2

*Nódulos tiroideos en un tiroides que no esté, por otro lado, aumentado de tamaño, se incluyen en esta categoría.

sión de la palpación, y se ha demostrado que la concordancia intraobservador (kappa) es mayor en los exploradores experimentados. Un explorador inexperto aumenta la concordancia a los pocos días de iniciar la práctica⁵⁹.

Durante años, se ha seguido la clasificación de Pérez et al³, de 1960; si bien recientemente las agencias internacionales (OMS/ICCIDD)⁶⁰ la han modificado, con el fin de facilitar el trabajo de campo (tabla 7). La diferencia fundamental es que, mientras que en la clasificación de Pérez et al los tiroides palpables menores que la falange del pulgar se consideraban normales, en la nueva se considera bocio todo aumento palpable del tiroides. Aunque la nueva clasificación puede facilitar el trabajo de campo, los resultados de su utilización no mejoran los obtenidos con la clasificación anterior^{59,61}. De hecho, en el trabajo de Peterson et al⁵⁹, se demuestra que con la nueva clasificación se puede sobreestimar la prevalencia de bocio entre un 20 y un 33%.

Tamaño tiroideo por ecografía

La medición del tiroides por ecografía ha despertado grandes expectativas como sustituto de la palpación en el diagnóstico del bocio endémico. La sustitución de los criterios palpatorios (variable dicotómica), en la que existe un alto grado de subjetividad e imprecisión por parte del examinador, por los criterios ecográficos, más precisos al ser obtenidos por procedimientos mecánicos y ser de tipo continuo, proporciona una mayor precisión en la medición del volumen del tiroides, aportando además información sobre el volumen total de la glándula. Sin embargo, la mayoría de estas presunciones aún están por demostrar.

Es necesario disponer de un sistema de ecografía con un transductor de 7,5 MHz. En los estudios de campo, con sistemas portátiles, además es preciso disponer de una fuente de electricidad (en diferentes países se han realizado estudios con un ecógrafo portátil instalado en una caravana).

El trabajo anatomoclínico de Brunn et al⁶² ha permitido calcular el volumen tiroideo mediante ecografía. El volumen del tiroides se calcula a partir de la consi-

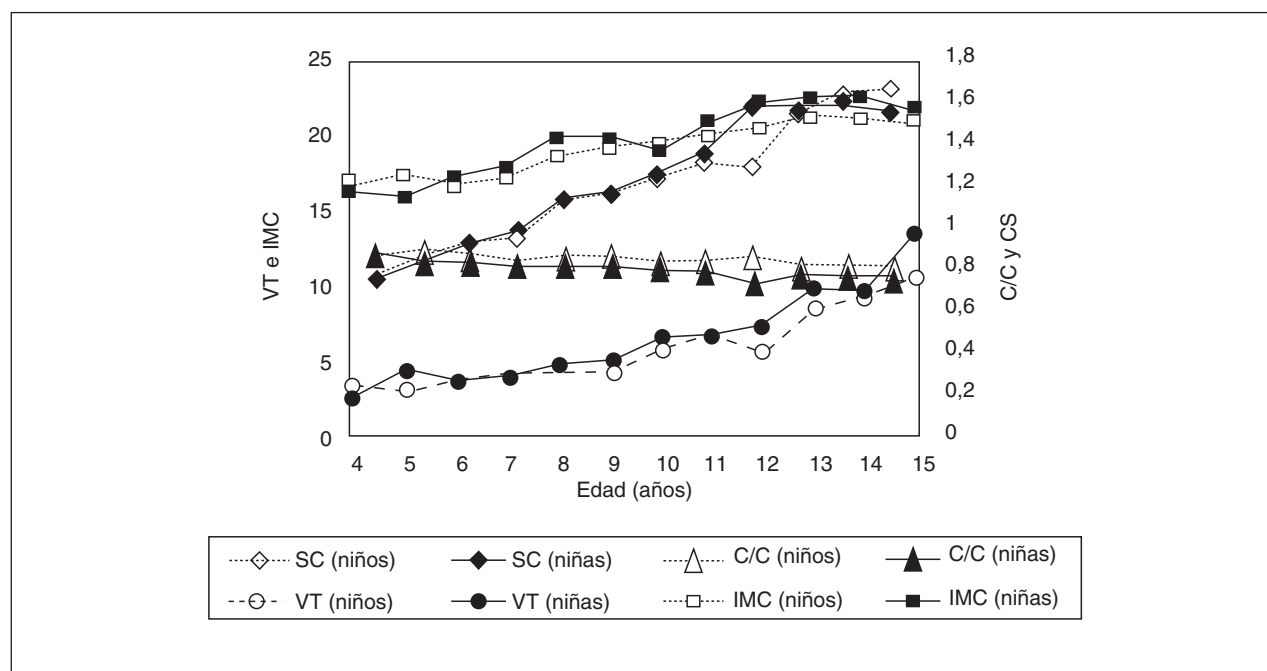


Fig. 4. Variaciones en el volumen tiroideo (VT), índice de masa corporal (IMC), superficie corporal (SC) e índice cintura/cadera (C/C) a lo largo de la infancia, según los resultados encontrados por nuestro grupo en el estudio realizado en la Axarquía (Málaga)³³.

deración de que un lóbulo tiroideo tiene la forma de un elipsoide y que puede calcularse a través de la medición de 3 diámetros mediante la siguiente fórmula⁶³:

$$VT(ml) = \text{profundidad} \times \text{anchura} \times \text{altura} \times 0,520.$$

Posteriormente, se suma el volumen de ambos lóbulos y se desprecia el volumen del istmo. En otros trabajos se utiliza un factor de corrección de 0,479^{62,64} (constante corregida de un elipsoide imperfecto).

Los resultados de una determinada población tienen que ser comparados con los de una población de referencia. Los datos deben agruparse en función de la edad y el sexo, y pueden ajustarse por la superficie corporal calculada, por ejemplo, a partir de la fórmula de DuBois y DuBois⁶⁵:

$$\text{Superficie corporal} = \text{Peso}^{0,425} \times \text{Talla}^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

donde la superficie corporal se expresa en m², el peso, en kg, y la talla, en cm. La corrección por la superficie corporal tiene la ventaja de que puede obtener información en los países en que muchos niños no conocen exactamente su edad. Sin embargo, en situaciones de desnutrición grave, el 10% o más de los niños puede tener una superficie corporal menor que la que corresponde a su edad y antropometría.

En la figura 4, procedente de los estudios realizados por nuestro grupo en la población escolar de la Axarquía, se pueden ver las tendencias del volumen tiroi-

TABLA 8. Límite superior normal del volumen tiroideo (VT) ecográfico (ml) en niños y niñas europeos sin deficiencia nutricional de yodo, en función de la edad y de la superficie corporal⁶⁴

Edad (años)	Límite superior de VT		Superficie corporal (m ²)	Límite superior de VT	
	Niños	Niñas		Niños	Niñas
6	5,4	5	0,8	4,7	4,8
7	5,7	5,9	0,9	5,3	5,9
8	6,1	6,9	1	6	5,9
9	6,8	8	1,1	7	8,3
10	7,8	9,2	1,2	8	9,5
11	9	10,4	1,3	9,3	10,7
12	10,4	11,7	1,4	10,7	11,9
13	12	13,1	1,5	12,2	13,1
14	13,9	14,6	1,6	14	14,3
15	16	16,1	1,7	15,8	15,3

deo, el peso, la superficie corporal y el índice cintura/cadera a lo largo de la infancia.

Sin embargo, el patrón estandarizado de referencia para la definición de "bocio" por ecografía aún está por establecer definitivamente. Vitti et al⁶³ han propuesto unos valores de referencia a partir de los cuales el tiroi-des sería considerado anormalmente grande. Lisboa et al⁵⁸ proponen el percentil 95 del cociente volumen tiroi-deo/superficie corporal (*Ecobody Index* $\geq 6,2$ ml/m²) como punto de corte. Recientemente, Delange et al⁶⁴ han propuesto el percentil 97 de la distribución del volumen tiroideo medido por ecografía de niños de diferentes países europeos con yoduria normal, ajustado por la edad y la superficie corporal (tabla 8).

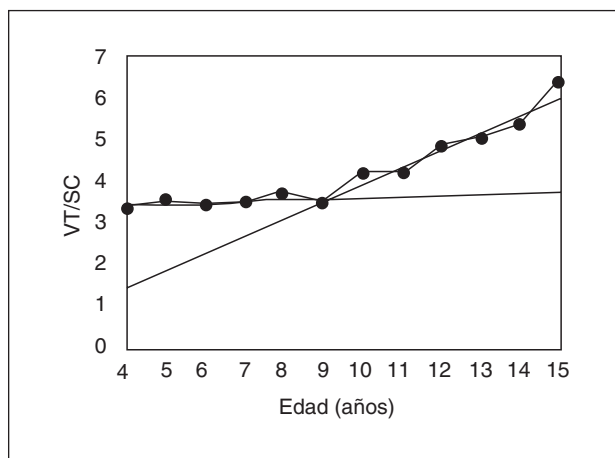


Fig. 5. Índice volumen tiroideo/superficie corporal (VT/SC) en función de la edad en el estudio realizado por nuestro grupo en la Axarquía (Málaga)³³. (Nótese que a partir de los 9 años de edad el incremento de volumen tiroideo es mayor que el de la superficie corporal.)

La sustitución de la palpación en la medición del tamaño tiroideo por la ecografía, como se ha comentado, aún está aún lejos de poderse llevar a cabo en los estudios de prevalencia (otra cosa es en los estudios de fisiopatología del tiroides) por numerosas razones:

1. La medición del volumen presupone determinadas figuras geométricas. La utilización de uno u otro factor de corrección hacen variar el volumen tiroideo de manera sensible, lo que por si sólo afecta a la prevalencia de bocio ecográfico en la población^{59,66}.

2. La exploración ecográfica tiene una variabilidad significativa inter e intraexplorador. Peterson et al⁵⁹ han demostrado que la concordancia intraobservador del cálculo del volumen mediante ecografía, utilizando el modelo del elipsoide, es sólo ligeramente mejor que por palpación. No es sorprendente, pues, que los rangos de normalidad varíen entre publicaciones y países, con diferencias a veces del 100%^{55,63,64,67-72}.

3. El volumen tiroideo es una variable antropométrica que covaría con numerosas otras variables antropométricas o ambientales. La edad, el sexo, la superficie corporal, la etnia y la ingesta de yodo en la dieta son algunas de ellas. La edad es, sin duda, de gran importancia, y no puede establecerse ningún patrón de referencia que no la tenga en cuenta. Sin embargo, el intervalo mínimo de edad para minimizar las variaciones debidas al paso del tiempo está por establecer. De hecho, los años naturales, que es como se suelen expresar habitualmente los valores de referencia poblacionales en el período infantojuvenil, son un intervalo demasiado extenso, pues en este espacio de tiempo la variabilidad debida al paso de los meses es superior a la variabilidad interindividuos^{59,66}. Algunos estudios han intentado corregir el volumen tiroideo por la superficie corporal^{58,64}. Sin embargo, las relaciones entre la superficie corporal y el volumen tiroi-

deo no son regulares a lo largo de los años. El volumen tiroideo se incrementa más que la superficie corporal a partir de los 9 o 10 años, sin que esté establecido claramente a partir de qué momento y hasta cuándo se produce el incremento simultáneo de ambas medidas. En la figura 5, tomada de los estudios de nuestro grupo en la población escolar de la Axarquía, se representa el índice volumen tiroideo/superficie corporal frente a los años, y se ve cómo hasta los 9 años ambas medidas crecen de manera paralela. A partir de los 9 años lo hace más el volumen tiroideo.

4. Como es de esperar, la ingesta de yodo condiciona el volumen del tiroides. En los estudios realizados en la Axarquía, al desagregar la población por años, el volumen tiroideo y la yoduria no se correlacionan cuando se considera la serie global. Sin embargo, sí lo hacen de manera negativa y significativa dentro de cada año, al tiempo que desaparece la relación entre el volumen tiroideo y el cociente Y/C (pues la creatinina es una variable que covaría con otras variables antropométricas y con la edad)³³.

5. El sexo, el tiempo de esa ingesta de yodo^{67,73}, el tabaquismo, los cambios de estación^{74,75} y la fase del ciclo menstrual en adultos⁷⁵ o el ejercicio físico⁷⁵ también pueden condicionar el volumen del tiroides, sin que haya coincidencia en la interpretación de su significado^{67,72}.

Desde hace algunos años, diferentes grupos de investigación han utilizado la medición ecográfica del tiroides en los estudios poblacionales. En 1997, la OMS propuso los resultados del estudio de Delange et al^{60,64} como valores estandarizados de referencia. Una prevalencia mayor del 5% de niños con un volumen tiroideo, ajustado por la edad, el sexo y/o la superficie corporal, mayor del percentil 97 de la distribución de referencia sería considerado como existencia de bocio endémico y zona con TDY. Sin embargo, las dificultades de aplicar estos criterios a todas las poblaciones no se han hecho esperar. Xu et al⁷⁶ encuentran que en la población de Bangladesh el cálculo de la prevalencia de bocio utilizando las referencias de volumen tiroideo de la OMS osciló entre el 26%, si se utilizaba el ajuste por la superficie corporal y el 7% si se hace por la edad. Peterson et al⁵⁹ encuentran una concordancia muy baja entre los criterios de bocio por palpación y por ecografía, especialmente si se usan los criterios diagnósticos de palpación de tiroides de la OMS de 1994. Foo et al⁶¹, en Tailandia, estudiaron a 7.410 niños y compararon sus datos con referencias poblacionales locales y con las propuestas por la OMS. Mientras que las referencias locales son congruentes con la mediana de yoduria, que indican la gravedad de los TDY en la zona, los resultados, utilizando como patrón de referencia los estándares propuestos por la OMS, subestiman notablemente la prevalencia del problema. En la tabla 9 se pueden observar los valores bajos predictivos de la palpación frente a la ecografía encontrados por nuestro grupo, utilizando diferentes criterios de corte en la distribución del volumen tiroideo.

TABLA 9. Valores predictores de la palpación frente a la ecografía según nuestra experiencia, utilizando diferentes criterios de corte en la distribución del volumen tiroideo (VT), en comparación con los propuestos por Delange et al⁶⁴ y Vitti et al⁶³

	LSN Delange et al	LSN Vitti et al	VT P ₇₅	VT P ₉₀	VT P ₉₅	<i>Ecobody Index</i>
S	66,6	69,2	40,9	70	58,3	72,2
E	62,2	66,6	68,4	65,1	62,2	66,4
VPP	7,2	29,5	40,9	22,9	11,4	8,8
VPN	97,7	91,4	82,9	93,6	94,6	94,3

LSN: límite superior de la normalidad de los valores de VT propuestos por Delange et al⁶⁴ y Vitti et al⁶³; P₇₅, P₉₀ y P₉₅: percentiles 75, 90 y 95 de la distribución de frecuencias de VT de la población escolar de la Axarquía³³; *Ecobody Index*: criterios propuestos por Lisboa et al³⁸; S: sensibilidad (%); E: especificidad (%); VPP: valor predictivo positivo (%); VPN: valor predictivo negativo (%).

En el estudio realizado en la población escolar de la Axarquía, la prevalencia de bocio palpable ha sido del 37%, un 48% de los niños ha tenido yodurias inferiores a 100 µg/l, la prevalencia de neonatos con TSH superior a 5 mUI/ml ha sido del 9% y la mediana de tiroglobulina ha sido de alrededor de 10 ng/ml, criterios todos ellos de TDY. Por otro lado, en esta misma población escolar hemos comprobado la existencia de una asociación sólida entre valores altos de dintel auditivo y una ingesta baja de yodo⁵⁴. Sin embargo, si hubiéramos aplicado los criterios ecográficos de Delange et al (OMS/ICCIDD), la prevalencia de bocio se hubiese situado en alrededor del 3%. En adultos, en un estudio reciente, se ha comprobado que, para los propósitos clínicos, la técnica de palpación manual en manos experimentadas es capaz de dar resultados que concuerdan de manera muy satisfactoria con la medición ecográfica⁷⁷.

Por otro lado, en niños, los bajos valores de concordancia entre la palpación y la ecografía encontrados por nuestro grupo⁶⁶ y por otros⁵⁹, nos indican, cuando menos, que estos métodos miden diferentes aspectos del tamaño del tiroides. De hecho, la mejor asociación entre la palpación y el volumen ecográfico se encuentra con la anchura ecográfica, pero no con la altura o la profundidad⁷². La posibilidad de medir el volumen tiroideo por métodos incruentos supone, sin duda, un avance notable en el estudio del tiroides. De hecho, su uso, por ejemplo, en el estudio del tamaño del tiroides en la mujer embarazada y su relación con la ingesta de yodo está suponiendo una aportación esencial al conocimiento de la fisiopatología del tiroides durante el embarazo⁷⁸. Sin embargo, la utilización del volumen tiroideo calculado por ecografía como estándar de referencia para los estudios poblacionales de TDY, está lejos de estar resuelta, precisamente por la dificultad de establecer patrones de normalidad que, además de ser estables durante un período razonable, sean capaces de representar a toda la población.

Más recientemente, Zimmermann et al⁷⁹ han realizado un gran estudio sobre 3.529 niños de 6 países con una ingesta de yodo suficiente desde hace déca-

TABLA 10. Medianas (percentiles 50 y 97) para el volumen tiroideo (ml), según el sexo y la edad⁷⁹

Edad (años)	Niños		Niñas	
	Percentil 50	Percentil 97	Percentil 50	Percentil 97
6 (n = 468)	1,60	2,91	1,57	2,84
7 (n = 561)	1,60	3,29	1,81	3,26
8 (n = 579)	2,03	3,71	2,08	3,76
9 (n = 588)	2,30	4,19	2,40	4,32
10 (n = 528)	2,59	4,73	2,76	4,98
11 (n = 492)	2,92	5,34	3,17	5,73
12 (n = 313)	3,30	6,03	3,65	6,59

TABLA 11. Medianas (percentiles 50 y 97) para el volumen tiroideo (ml) según el sexo y la superficie corporal⁷⁹

Superficie corporal (m ²)	Niños		Niñas	
	Percentil 50	Percentil 97	Percentil 50	Percentil 97
0,7 (n = 138)	1,47	2,62	1,46	2,56
0,8 (n = 493)	1,66	2,95	1,67	2,91
0,9 (n = 592)	1,86	3,32	1,90	3,32
1,0 (n = 640)	2,10	3,73	2,17	3,79
1,1 (n = 536)	2,36	4,20	2,47	4,32
1,2 (n = 445)	2,65	4,73	2,82	4,92
1,3 (n = 330)	2,99	5,32	3,21	5,61
1,4 (n = 174)	3,36	5,98	3,66	6,40
1,5 (n = 104)	3,78	6,73	4,17	7,29
1,6 (n = 77)	4,25	7,57	4,76	8,32

das y un rango de mediana de yoduria para los 6 países entre 118 y 288 µg/l. Dos observadores midieron a todos los niños el volumen tiroideo, cuyos resultados son un 20% menores que los valores de referencia propuestos anteriormente⁶⁰. Los autores proponen unos nuevos valores de referencia internacional de volumen tiroideo para niños de entre 6 y 12 años (tablas 10 y 11).

MEDIDA DE LA TSH NEONATAL

En 1986 y 1998, Delange et al^{80,81} comprobaron que la determinación de TSH en el recién nacido era un índice fiable de la ingesta de yodo en la madre. Cuando sólo hay deficiencia de yodo, la glándula reacciona inmediatamente por mecanismos intratiroides independientes de cambios de la TSH sérica. Como consecuencia de estos mecanismos, la cantidad disminuida de yodo que llega a la glándula se utiliza preferentemente para la síntesis de triyodotironina (T₃), por lo que disminuye la síntesis de T₄ y su secreción. Por tanto, disminuyen las concentraciones de T₄ circulante, pero las de T₃ aumentan o se mantienen normales, incluso en zonas de deficiencia de yodo de grado III. Como consecuencia del mantenimiento de concentraciones séricas normales de T₃, el individuo no es clínicamente hipotiroideo y la TSH no aumenta por encima de la normalidad, a pesar de la hipotiroxinemia. Sin embargo, los neonatos representan una excepción,

TABLA 12. Criterios para determinar la gravedad de la deficiencia de yodo en función de las concentraciones de TSH en sangre completa de recién nacidos

Gravedad de la endemia	Porcentaje con TSH > 5 mU/l
Leve	3-19,9
Moderada	20-39,9
Grave	> 40

Tomado de Gamberg⁸⁸.
TSH: tiotropina.

TABLA 13. Prevalencia de niños con TSH superior a 5 mU/l en distintas localidades de la provincia de Málaga³³

Comarca	N.º de niños en el cribado	TSH superior a 5 mU/l	Porcentaje
Málaga (Zona 1)	5.125	339	6,6
Málaga (Zona 2)	777	58	7,4
Antequera	982	88	9,8
Axarquía	896	84	9,3
Total	7.780		

TSH: tiotropina.

sobre todo si nacen prematuros. Esto se debe a que los mecanismos de autorregulación tiroidea no maduran hasta varios días del nacimiento a término, por lo que cuando hay poco yodo no hay síntesis preferente de T_3 , con lo que disminuyen tanto las concentraciones circulantes de T_3 como las de T_4 y, de esta forma, la TSH sí aumenta¹⁶. Los valores de TSH en el recién nacido reflejan de forma directa la adecuación de los valores de hormonas tiroideas para el cerebro⁸². Desde hace algunos años se ha generalizado en muchas partes del mundo la determinación sistemática de TSH neonatal (pruebas de cribado de hipotiroidismo congénito) en sangre completa. La utilización de técnicas micrométricas de alta sensibilidad⁸³ permite que éste sea un método muy fiable para valorar la función tiroidea. La rentabilidad alta de estas pruebas de cribado en la detección y el tratamiento temprano del hipotiroidismo congénito está suficientemente validada y justifica la extensión de su uso en todo el mundo.

La determinación en grandes capas de la población de recién nacidos permite su uso como cribado poblacional de la ingesta de yodo de la mujer embarazada y como marcador indirecto de la deficiencia nutricional de yodo en una población. Se ha utilizado en China⁸⁴, en Polonia⁸⁵ y Eurasia⁸⁶, por mencionar algunos de los últimos trabajos.

La TSH neonatal se modifica inversamente a la deficiencia de yodo³⁹. Según la PAHO²⁶, en áreas con un aporte de yodo suficiente, el hipotiroidismo fetal se da en 1/4.000 recién nacidos, y a medida que aumenta la yododeficiencia aumentan los casos de hipotiroidismo neonatal. En la actualidad, en nuestro medio, la tasa de hipotiroidismo fetal está en 1/3.000 y 3.500 recién nacidos. En Zaire, por ejemplo, llega a ser del 11%²⁶. Datos más recientes indican que, en poblaciones con una ingesta de yodo suficiente, la proporción de niños

TABLA 14. Gravedad de los trastornos por déficit de yodo (TDY), según la mediana de tiroglobulina (ng/ml)

Gravedad de los TDY	Mediana de tiroglobulina (ng/ml)
Leve	10 - 19,9
Moderada	20 - 39,9
Grave	> 40

Tomado de Gamberg⁸⁸.

con TSH superior a 5 mU/l es menor del 3%^{85,87}. Los criterios para determinar la gravedad de la deficiencia poblacional de yodo en función de los valores de TSH en sangre completa de recién nacidos se exponen en la tabla 12⁸⁸.

La interpretación puede ser equívoca cuando se usan antisépticos yodados del tipo povidona yodada (Betadine®) en la antisepsia del parto o en el recién nacido, pues pueden incrementar los valores de TSH en el recién nacido o cuando la muestra es tomada antes de las 48 h de vida.

En la tabla 13 se muestran los resultados del estudio realizado por nuestro grupo en la Axarquía³³, donde se comparan los datos de la comarca estudiada, con una alta prevalencia de bocio en la población escolar, con los de Málaga capital. Como se ve, la prevalencia de niños con TSH superior a 5 mU/l es mayor en la zona afectada.

TIROGLOBULINA

En el informe de la PAHO de 1986, Bourdoux et al²⁶ señalan que, si bien no se le había prestado mucha atención a la tiroglobulina en los estudios de deficiencia de yodo, la asociación entre el bocio endémico y sus valores elevados, hallada en Nueva Guinea⁸⁹ y en Sicilia⁹⁰, y confirmada más tarde en Vietnam, por Hershman et al⁹¹, aportaba un nuevo dato para investigar la gravedad de la endemia. Los valores de tiroglobulina pueden verse modificados en muchas circunstancias en las que existe una disfunción del tiroides. La deficiencia de yodo provoca una elevación de éstos, debido sobre todo a que, a consecuencia de la hiperestimulación por la TSH, se produce una acumulación de tiroglobulina en los folículos, que no puede utilizarse en el proceso normal de síntesis hormonal²⁶. De ahí que las cifras de tiroglobulina se utilicen como criterio de cribado, para determinar si existe deficiencia de yodo en una comunidad y en qué grado de gravedad⁸². Los valores de tiroglobulina en suero varían paralelamente al tamaño del tiroides, y dan por tanto un índice representativo de la deficiencia de yodo en una comunidad⁹².

En la tabla 14 se resumen los criterios de los organismos internacionales para identificar la deficiencia de yodo a partir de los valores de tiroglobulina (mediana de tiroglobulina en ng/ml) en la población que se estudia.

TABLA 15. Criterios que garantizan la erradicación de los trastornos por déficit de yodo (TDY) como un problema de salud pública (WHO/UNICEF/ICCIDD)

Indicadores	Objetivos
<i>Yodación de la sal</i>	> 90%
Proporción de casas en las que se consume sal yodada de manera adecuada (> 15 ppm de yodo) y habitual (4-5 kg/persona/año)	
<i>Yodo en la orina</i>	
Proporción por debajo de 100 µg/l	< 50%
Proporción por debajo de 50 µg/l	< 20%
<i>Indicadores de programa:</i> existencia de (al menos 8 de los 10):	
1. Un comité institucional de vigilancia del programa	
2. Una política dirigida a la yodación universal de la sal	
3. Oficina ejecutiva para el programa de eliminación de los TDY	
4. Legislación sobre la yodación universal de la sal (de consumo humano y a ser posible también para la ganadería y agricultura)	
5. Comité de investigación de la eliminación de la TDY, con laboratorios adecuados	
6. Programa de educación social sobre la importancia de la sal yodada	
7. Información regular sobre la calidad de la yodación de la sal en las industrias así como en los mercados y en las casas	
8. Datos de yoduria, obtenidos (al menos cada 2 años) en población escolar adecuadamente obtenidos por muestreo en áreas de mayor riesgo*	
9. Cooperación de la industria de la sal para el mantenimiento de un control de calidad	
10. Una base de datos establecida para el mantenimiento de la información sobre la sal yodada, los valores de yodo urinario u otros datos de interés	

*Usar el yodo en orina como indicador está en plena revisión, sobre todo en lo que respecta a mujeres embarazadas y lactantes, así como la acumulación de estudios recientes que indican que las conclusiones obtenidas en la población escolar pueden no ser adecuadas para la población adulta, sobre todo de mujeres embarazadas y lactantes^{15,16}.

COMENTARIOS A LOS CRITERIOS DE LOS PROTOCOLOS HABITUALMENTE USADOS

1. La deficiencia de yodo es una situación ligada al entorno ecológico de la mayoría de los países, consecuencia del lavado del yodo de las tierras a lo largo de los siglos. Se encuentra geográficamente distribuida por todos los continentes, pero no uniformemente distribuida dentro de cada uno de ellos. A veces se observan diferencias importantes incluso en espacios geográficos relativamente cercanos.

2. Los criterios utilizados para identificar que una población se encuentra libre de la deficiencia de yodo, o bien moderada, mediana o gravemente afectada por ella, se han ido modificando a lo largo del tiempo. Estos cambios se han realizado fundamentalmente con el fin de erradicar el bocio endémico, aceptado ya por toda la comunidad científica como la punta de iceberg de la yododeficiencia.

3. Investigaciones recientes demuestran que otros aspectos menos evidentes de la deficiencia de yodo, como la reducción del dintel auditivo o la disminución

de la capacidad intelectual de los niños, también pueden verse afectados, o en todo caso correlacionados como un continuo con la ingesta de yodo, incluso dentro de los valores de ingesta que actualmente se consideran satisfactorios (valores de mediana poblacional de yoduria iguales o superiores a 100 µg/l).

4. De igual manera, en los lugares en que había unos valores de yodo aceptables por razones coyunturales (Reino Unido), o en aquellos otros en que se ha bajado la guardia en la yodoprofilaxis (Estados Unidos), se está demostrando que vuelven a aparecer bolsas de yododeficiencia.

5. Los criterios y los procedimientos utilizados son criterios útiles para los diagnósticos poblacionales, pero no para la identificación de riesgo individual. Por ello, muchos niños podrían quedar bajo riesgo, incluso con valores de yoduria ocasionalmente dentro del límite epidemiológico de prevención de riesgo.

6. Aunque los efectos adversos de una ingesta excesiva de yodo se encuentran por encima de 2.000 µg/día, la OMS establece el límite en 1.000 µg/día⁹³. En todo caso, se encuentran muy lejos de los que se están marcando como objetivo de erradicación de la yododeficiencia.

Por todo ello, en nuestra opinión, parece razonable elevar el rango de los valores de las yodurias para declarar que hay una situación de yodosuficiencia, sobre todo en embarazadas. Quizá conseguir una mediana poblacional de yoduria entre 150 y 200 µg/l sería bastante más realista, pues permitiría tener fuera de riesgo a la mayoría de los niños y no sólo al 50% como es el caso de la actual recomendación de 100 µg/l. En este sentido, países como Alemania o Austria han elevado las recomendaciones de ingesta de yodo diario a 200 µg/día frente a los 150 µg de la OMS y de la mayoría de los países⁹⁴.

En la mayor parte de los países y de las comunidades autónomas españolas, no es posible conseguir este objetivo sin una política de yodación universal de la sal y quizá también de otros alimentos, como la leche.

En el caso de hacerlo, habría que poner en marcha un comité de vigilancia que se encargara de llevar a cabo una política centinela sobre el cumplimiento de los objetivos.

INDICADORES DE UNA ELIMINACIÓN MANTENIDA DE LOS TDY

En la tabla 15 se resumen los criterios que garantizan la erradicación de los TDY como un problema de salud pública (WHO/UNICEF/ICCIDD).

COMENTARIO FINAL

Wu et al⁹⁵, en la base de datos Cochrane, realizan una revisión sistemática sobre la ingesta de sal yodada en comparación con otras formas de administración de

yodo, y frente a placebo en la prevención de los TDY. Estos autores encuentran sólo 6 estudios prospectivos controlados: 3 en niños, 2 en niños y adultos, y otro en mujeres embarazadas. La primera conclusión a la que llegan es que la diferencia metodológica entre ellos es tan grande que impide llevar a cabo un metaanálisis. Del resto de conclusiones, las más relevantes del estudio son las siguientes:

1. La promoción del uso de la sal yodada es un procedimiento efectivo e inocuo para mejorar el estado de la ingesta de yodo (aumento de la yoduria).
2. Hay una tendencia a la disminución de la prevalencia de bocio (aunque no significativa en algún estudio).
3. No pueden obtenerse conclusiones claras sobre el efecto a largo plazo en el desarrollo intelectual o físico de los niños o acerca de la mortalidad.

El corolario de la evaluación Cochrane es que se necesitan más estudios controlados realizados a largo plazo que investiguen aspectos procedimentales de gran importancia, como la dosis más adecuada, la forma de administración del yodo, etc.

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. Francisco Escobar del Rey y Gabriela Morreale de Escobar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreiro Aláez L, Escobar del Rey F. 100 años de literatura sobre el bocio endémico en España. *Endocrinología*. 1987;34 Suppl 2:10-24.
2. Escobar Del Rey F, Mallol J, Gómez-Pan A. Protocolo para el estudio del bocio endémico. *Endocrinología*. 1981;28:11-8.
3. Pérez C, Scrimshaw NS, Muñoz JA. Technique of endemic goiter surveys. *Endemic goiter*. Geneva: WHO Monograph Series; 1960. p. 369-83.
4. Pretell EA, Moncloa F, Salinas R, Kawano A, Guerra-García R, Gutiérrez L, et al. Endemic goiter in rural Peru. En: Stanbury JB, editor. *Endemic goiter*. Washington: Pan American Health Organization Scientific Publication; 1969. p. 419.
5. Querido A, Delange F, Dunn JT, Fierro-Benítez R, Ibbertson HK, Kourtas DA, et al. Definitions of endemic goiter and cretinism: classification of goiter size and severity of endemics and survey techniques. En: Dunn JT, Medeiros-Neto GA, editors. *Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health*. Washington: Pan American Health Organization; 1974. p. 267-72.
6. Jolin T, Escobar del Rey F. Evaluation of iodine/creatinine ratios of casual samples as indices of daily urinary iodine output during field studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25:540-1.
7. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet*. 1983;2:1126-9.
8. Semba RD, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev*. 2001;59:269-78.
9. Carne X, Moreno V, Porta Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Barc)*. 1989;92:72-7.
10. Sullivan KM, May S, Maberly G. Urinary iodine assessment: a manual on survey and laboratory methods. 2nd ed. UNICEF/PAMM; 2000.
11. Sullivan KM, Houston RM, Gorstein J, Cervinkas J. Monitoring universal salt iodization programmes. UNICEF/MI/ICCIDD/WHO publication. 1995.
12. Binkin N, Sullivan K, Staehling N, Nieburg P. Rapid nutrition surveys: how many clusters are enough? *Disasters*. 1992;16: 97-103.
13. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. III. Recommendations for infant feeding. *Acta Paediatr Scand*. 1982;302 Suppl:1-27.
14. WHO/UNICEF/ICCIDD. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva: WHO; 1996 [documento no publicado]. WHO/NUT/96.13; available on request from Department of Nutrition for Health and Development, World Health Organization, 1211, Geneva, Switzerland.
15. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab*. 2004;2:1-12.
16. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U25-37.
17. Consenso para la prevención y control de los trastornos causados por la deficiencia de yodo en España. *Endocrinología*. 1993;40:305-7.
18. Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinol Nutr*. 1998;45:4-16.
19. Millón M, Soriguer F, Muñoz R, Mancha I, Gómez-Huelga E, Goiburu E, et al. Los determinantes de la yoduria en una población escolar del sur de España. *Endocrinol Nutr*. 2001;48:104-9.
20. WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 2nd ed. Geneva: WHO; 2001.
21. Mannar MG, Dunn JT, editors. Salt iodizations for the elimination of iodine deficiency. ICCIDD. 1995.
22. De Maeyer EM, Lowenstein FW, Thilly CH. The control of endemic goiter. Geneva: WHO; 1979.
23. Vought RL, Lomond WT, Lutwak L, Dublin TD. Reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily faecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963;23:1218-28.
24. Delange F, Bastani S, Benmiloud M, Demayer E, Isayama MG, Koutras D, et al. Definitions of endemic goiter and cretinism, classification of goiter size and severity of endemics, and survey techniques. En: Dunn JT, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE, editors. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency*. Washington: Pan American Health Organization; 1986. p. 373-6.
25. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford University Press; 1990.
26. Bourdoux P, Thilly C, Delange F, Ermans AM. A new look at old concepts in laboratory evaluation of endemic goiter. En: Dunn JT, Pretell EA, Daza CH, Viteri FE, editors. *Towards the eradication of endemic goiter, cretinism, and iodine deficiency*. Washington: Pan American Health Organization; 1986. p. 115-29.
27. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:449-53.
28. Greenblatt DJ, Rausil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Koch-Weser J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1976;16:321-8.

29. Escobar del Rey F. Bocio endémico y deficiencia de yodo en España. Número monográfico. *Endocrinol Nutr.* 1987;34 Suppl 2.
30. Escobar del Rey F. Bocio endémico en España (I). Número monográfico. *Endocrinología.* 1993;40:205-43.
31. Morreale de Escobar G. Bocio endémico en España (II). Número monográfico. *Endocrinología.* 1993;40:257-305.
32. Moreno F, Soriguer F. El cociente yodo/creatinina revisado. 41 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Málaga; 1999.
33. Gómez Huelga R, Millón MC, Soriguer F, Mancha I, Garriga MJ, Muñoz R, et al. Comparación de diferentes criterios de diagnóstico poblacional de la deficiencia de yodo (DDY). Prevalencia de bocio endémico en la Axarquía (Málaga). *Endocrinol Nutr.* 2000;47:260-6.
34. Chanoine JP, Bourdoux P, Vo Thi NB, Ermans AM. Iodine contamination of urine samples by test strips. *Clin Chem.* 1987;33:1935.
35. Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by catalytic method. *Mikrochem Acta.* 1937;1:9-25.
36. Zak B, Willard HH, Myers GB, Boyle AJ. Chloric acid method for determination of protein-bound iodine. *Annal Chem.* 1952;24:1345-8.
37. Benotti J, Benotti N. Protein bound iodine, total iodine and protein and butanol extractable iodine by partial automation. *Clin Chem.* 1963;9:408-16.
38. Pino S, Fang S, Braverman LE. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clin Chem.* 1996;42:239-43.
39. Dunn J. Method for assessing and monitoring iodine nutrition. *IDD Newsletter.* 1998;14:37.
40. Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M. Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem.* 2000;46:529-36.
41. Unak P, Darcan S, Yurt F, Biber Z, Coker M. Determination of iodide amounts in urine and water by isotope dilution analysis. *Biol Trace Elem Res.* 1999;71-72:463-70.
42. Rendl J, Seybold S, Borner W. Urinary iodide determined by paired-ion reversed-phase HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem.* 1994;40:908-13.
43. Bier D, Rendl J, Ziemann M, Freystadt D, Reiners C. Methodological and analytical aspects of simple methods for measuring iodine in urine. Comparison with HPLC and Technicon Autoanalyzer II. *Exp Clin Endocrinol.* 1998;106 Suppl 3:S27-31.
44. Gnat D, Dunn AD, Chaker S, Delange F, Vertongen F, Dunn JT. Fast colorimetric method for measuring urinary iodine. *Clin Chem.* 2003;49:186-8.
45. Rendl J, Bier D, Groh T, Reiners C. Rapid urinary iodide test. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1007-12.
46. Tsuda K, Namba H, Nomura T, Yokoyama N, Yamashita S, Izumi M, et al. Automated assay for urinary iodine with ultraviolet irradiation. *Clin Chem.* 1995;41:581-5.
47. Wahl R, Breidt M, Kallee E. Iodide supplementation: 200 mg daily or 1,500 mg weekly? *Z Ernährungswiss.* 1998;37:18-21.
48. Todd CH, Dunn JT. Intermittent oral administration of potassium iodide solution for the correction of iodine deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1279-83.
49. Manz F, Böhmer T, Gärtner R, Grossklaus R, Klett M, Schneider R. Quantification of iodine supply: representative data on intake and urinary excretion of iodine from the German population in 1996. *Ann Nutr Metab.* 2002;46:128-38.
50. Andersen S, Pedersen KM, Pedersen IB, Laurberg P. Variations in urinary iodine excretion and thyroid function. A 1-year study in healthy men. *Eur J Endocrinol.* 2001;44:461-5.
51. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. Brussels: European Commission Health, SCF/CS/NUT/UP-PLEV/26 Final; 2002.
52. Delange F, De Benoist B, Alnwick D. Risk of iodine-induced hyperthyroidism following correction of iodine deficiency by iodised salt. *Thyroid.* 1999;6:545-56.
53. Todd CH, Allain T, Gomo Z, Hasler JA, Ndiweni M, Oken E. Increase in thyrotoxicosis associated with iodine supplements in Zimbabwe. *Lancet.* 1995;346:1563-4.
54. Soriguer F, Millón MC, Muñoz R, Mancha I, López Siguero JP, Martínez Aedo MJ, et al. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. *Thyroid.* 2001;10:991-9.
55. Gómez JM, Maravall FS, Gómez N, Gumá A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:629-34.
56. Marañón G. Etat actuelle de probleme du goitre endémic en Espagne. I Conference Internat du Goitre. Berne; 1928.
57. Rasmussen SN, Hjorth L. Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning. *J Clin Ultrasound.* 1974;2:143-6.
58. Lisbôa HRK, Gross JL, Orsolin A, Fuchs S. Clinical examination is not an accurate method of defining the presence of goitre in schoolchildren. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:471-5.
59. Peterson S, Sanga A, Eklof H, Bunka E, Taube A, Gebre-Medhin M, Rosling H. Classification of thyroid size by palpation and ultrasonography in field surveys. *Lancet.* 2000;355:106-10.
60. WHO/ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. *Bull WHO.* 1997;75:95-7.
61. Foo LC, Zulfiqar A, Nafikudin M, Fadzil MT, Asmah ASA. Local versus WHO/ICCIDD-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Eur J Endocrinol.* 1999;140:491-7.
62. Brunn J, Blocjk U, Ruf J, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie. *Deut Mediz Woch.* 1981;106:1338-40.
63. Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F, Rago T, Antonangeli L, Maccherini D. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:600-3.
64. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:180-7.
65. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863-71.
66. Muñoz R, Soriguer F, Millón MC, López JP, Martínez MJ, Ruiz de Adana MS, et al. Palpación de tiroides vs ecografía de tiroides. Tienen el mismo significado? *Endocrinol Nutr.* 1999;46 Suppl 1:23.
67. Berghout A, Wiersinga WM, Smith NJ, Toubert JL. The value of thyroid volume measured by ultrasonography in diagnosis of goiter. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:409-14.
68. Ivarsson SA, Persson PH, Ericsson UB. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in healthy children and adolescents in a non-iodine deficient area. *Acta Paediatr Scand.* 1989;78:653-4.
69. Oberhofer R, Ober A, Oberkofler F, Amor H. Thyroid gland volumes of healthy adults in an area with endemic goiter. *Acta Med Austriaca.* 1989;16:38-41.
70. Ueda D. Normal volume of thyroid gland in children. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:455-62.
71. Tekalo RM, Madarainen HP, Jaakkola RK. Thyroid gland volume and echo structure in 13-year-old children in Northern Finland. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;124:238-44.
72. Erdogan G, Gullu S, Erdogan M, Sav H, Yauvz Y. Normal thyroid volume of young adults in Turkey. *IDD Newsletter.* 1997;13:57-8.
73. Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich HJ, Wood WG, et al. Goiter epidemiology: thyroid volume, io-

- dine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986;112:494-501.
74. Hegedus L, Rasmussen N, Knudsen N. Seasonal variation in thyroid size in healthy males. *Horm Metab Res*. 1987;19:391-2.
75. Rezzónico JN, Bossa N, Muñoz P, Leiva R. Volumen tiroideo ecográfico en mujeres normales: correlación con variables antropométricas y edad. Comparación con varones y mujeres obesas. Influencia del ciclo menstrual, las estaciones y el ejercicio. *Endocrinol Nutr*. 1997;44:213-7.
76. Xu F, Sullivan K, Houston R, Zhao J, May W, Maberly G. Thyroid volumes in US and Bangladeshi schoolchildren: comparison with European schoolchildren. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:498-504.
77. Nordmeyer JP, Simons M, Wenzel C, Scholten T. How accurate is the assessment of thyroid volume by palpation? A prospective study of 316 patients. *Exp Clin Endocrinol*. 1997;105:366-71.
78. Burrow GN, Dussault JH, editors. Neonatal thyroid screening. New York: Raven Press; 1980. p. 107-31.
79. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:231-7.
80. Delange F, Heidemann P, Bourdoux P, Larsson A, Vigneri R, Klett M, et al. Regional variations of iodine nutrition and thyroid function during the neonatal period in Europe. *Biol Neonate*. 1986;49:322-30.
81. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid*. 1998;8:1185-92.
82. Delange FM, Ermans AM. Iodine deficiency. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott; 1996. p. 296.
83. Tseng YC, Burman KD, Baker JR Jr, Wartofsky L. A rapid, sensitive enzyme-linked immunoassay for human thyrotropin. *Clin Chem*. 1985;31:1131-4.
84. Hetzel BS. The story of iodine deficiency: an international challenge in nutrition. Philadelphia: Oxford University Press; 1989. p. 1-236.
85. Nordenberg DF, Ratajczak R, Rybakowa M, Tylek D, Sullivan K, Wiley V, et al. TSH levels among newborns: an indicator for community based iodine status. En: Takasugi N, Naruse H, editors. *New trends in neonatal screening*. Sapporo: Hokkaido University Press; 1994. p. 223.
86. Sullivan KM, Warwick M, Nordenberg R, Maberly GF. Use of the thyroid stimulating hormone testing in newborns to identify iodine deficiency. *J Nutr*. 1997;127:55-8.
87. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Geneva: WHO; 1993. p. 1-3.
88. Gamberg SR. Intrinsic and extrinsic variables. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott; 1996. p. 305.
89. Van Herle AJ, Hershman JM, Hornabrook RW, Chopra IJ. Serum thyroglobulin in inhabitants of an endemic goiter region of New Guinea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;43:512-6.
90. Pezzino V, Vigneri R, Squatrito S, Filetti S, Camus M, Polosa P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;46:653-7.
91. Hershman JM, Due DT, Sharp B, My L, Kent JR, Bihn LN, et al. Endemic goiter in Vietnam. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57:243-9.
92. Dunn JT. Clinical usefulness of serum thyroglobulin assays. En: Hamburger JJ, editor. *Diagnostic methods in clinical thyroidology*. New York: Springer-Verlag; 1989. p. 127-57.
93. WHO. Iodine and health: eliminating iodine deficiency disorders safely through salt iodization. Geneva: WHO; 1994. p. 1-7.
94. Thomson CD. Dietary recommendations for iodine around the world. *IDD Newsletter*. 2002;18:38-42.
95. Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodized salt for preventing iodine deficiency disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;3:CD003204.