

Original

Bocio endémico por exceso de yodo en la población escolar de los campos de refugiados de la RASD (República Árabe Saharaui Democrática)

F.J. DÍAZ-CADÓRNIGA^a, E. DELGADO^a, T. TARTÓN^a,
M.M. VALDÉS^b, A. MÉNDEZ^b, M.T. FERNÁNDEZ^b Y C. ROJO^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ^bServicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Al objetivar una elevada prevalencia de bocio en los niños saharauis que acuden a Asturias en los veranos, nos planteamos realizar un estudio en profundidad de este problema.

En una muestra de 570 escolares de la República Árabe Saharaui Democrática (RASD) se realizó palpación del cuello, peso, talla, medición de T4, TSH y anticuerpos anti-TPO en la sangre capilar y en muestras de orina para determinar el contenido en yodo, flúor y tiocianatos. Se determinó también el contenido de estas sustancias en el agua de bebida.

Hallamos un 58,1% de bocio (un 7% de grado 2), con mayor prevalencia en las niñas (el 65,4 frente al 51,4%). La yoduria fue de 965 ± 348 µg/l, sin diferencias entre sexos ni por grado de bocio. La función tiroidea fue normal en todos los niños, y los anticuerpos y los tiocianatos fueron normales. La concentración de yodo en el agua de bebida osciló entre 180 y 400 µg/l, con un alto contenido en flúor (0,7-1,5 mg/l).

En resumen, describimos un área geográfica con elevada prevalencia de bocio (58%) entre sus escolares y una yoduria elevada (965 ± 348 µg/l). El principal aporte de esas cantidades tan altas de yodo es el agua de bebida (entre 180 y 400 µg/l). La función tiroidea es normal, la autoinmunidad puede descartarse como etiología de esta endemia y no se demuestra la existencia de compuestos antitiroideos en el agua ni en la orina de los niños.

Creemos que el bocio hallado en esta población puede ser de origen multifactorial: exceso de yodo y flúor, gran dureza del agua de bebida y posible contaminación ocasional de la misma.

ENDEMIC GOITER ASSOCIATED WITH HIGH IODINE INTAKE IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN IN THE SAHARAWI ARAB DEMOCRATIC REPUBLIC

The high prevalence of goiter in Saharan children visiting Asturias in the summer prompted us to study the problem in greater depth.

Neck palpation was performed in a sample of 570 school children from the Saharawi Arab Democratic Republic. Weight, height, T₄, thyroid-stimulating hormone and anti-thyroperoxidase antibodies in capillary blood were determined. Urine samples were taken to measure iodine, fluoride and thiocyanate content. These substances were also determined in drinking water.

Goiter was found in 58.1% of the children (7% grade 2). Prevalence was greater in girls (65.4 vs 51.4%). The mean urinary excretion of iodine was 965 ± 348 µg/l, with no differences in gender or degree of goiter. In all children thyroid function was normal and autoimmunity was negative. Thiocyanate levels were normal. Iodine concentration in drinking water was 180-400 µg/l, with high fluoride content (0.7-1.5 mg/l).

In summary, we describe a geographical area with a high prevalence of goiter (58%) among school children and high urinary iodine levels (965 ± 348 µg/l). The main source of these highly elevated quantities was drinking water (between 180 and 400 µg/l). Thyroid function was normal. Autoimmunity was ruled out as the etiology of this endemic goiter and antithyroid compounds were not found in water or in the children's urine.

We believe that the high prevalence of goiter in this population could be due to many factors such as excess iodine and fluoride, the hardness of the drinking water, and possibly to occasional water contamination.

Key words: Endemic goiter. High iodine intake. School children.

INTRODUCCIÓN

La población saharauí refugiada reside desde 1976 al norte de Tindouf (Argelia) (fig. 1), en pleno desierto argelino, un territorio

Correspondencia: Dr. E. Delgado.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.
Correo electrónico: eliasdelgado@telefonica.net

Manuscrito recibido el 17-2-03; aceptado para su publicación el 14-7-03.

Palabras clave: Bocio endémico. Exceso de yodo. Escolares.

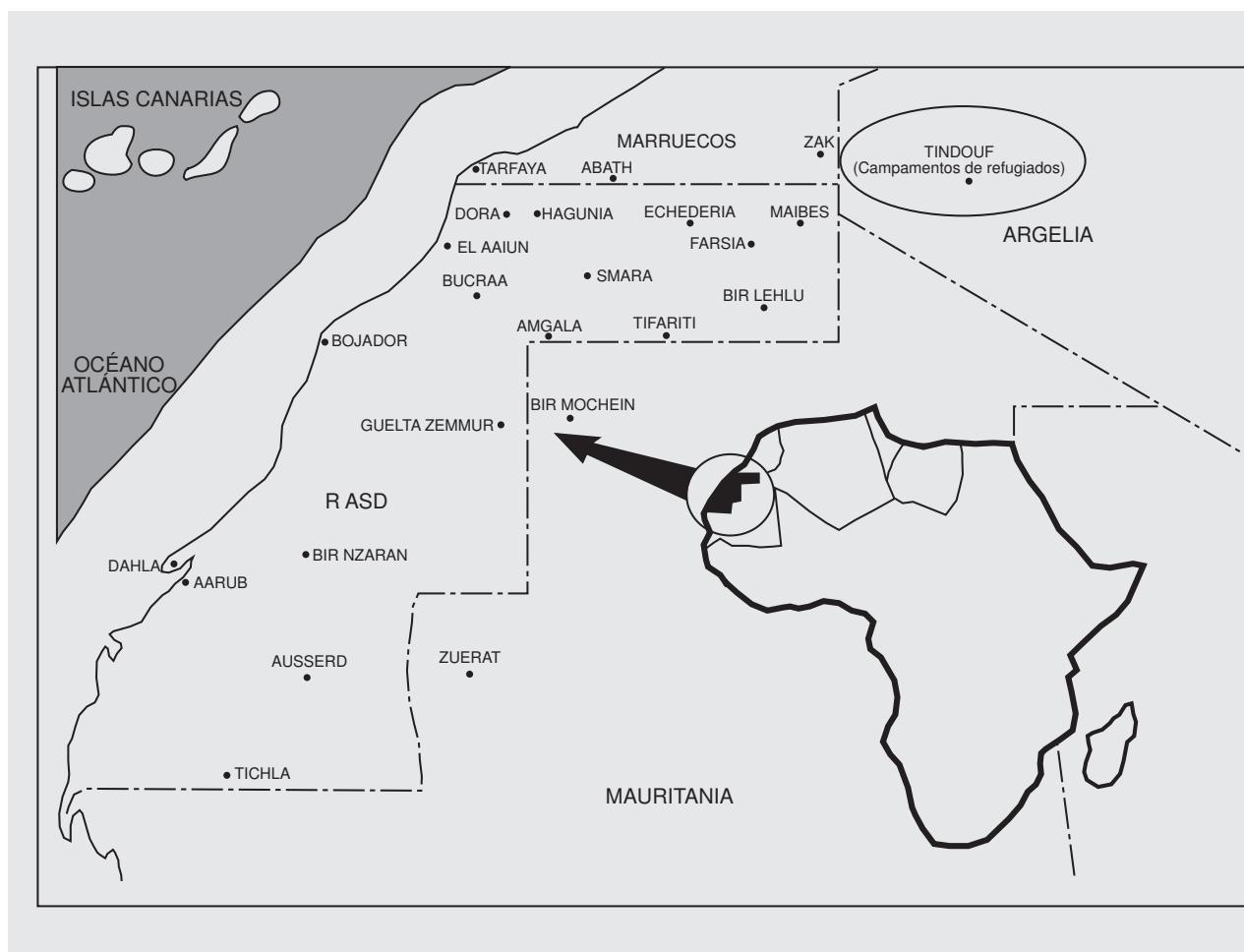


Fig. 1. Plano de la zona.

no apto para el cultivo, por lo que sobrevive únicamente de la ayuda internacional. El agua de bebida proviene de un único pozo situado en Rabuni, de unos 80 metros de profundidad, y se distribuye en camiones cisterna entre todos los campamentos. Se calcula que, al menos, unas 200.000 personas viven en 4 grandes campos (Smara, Ausserd, El Aaiun y Dahla).

En 1991, el Dr. Arrizabalaga (endocrinólogo de Vitoria, España), al estudiar a una población de 574 escolares saharauis de 6 a 12 años, encontró un 13% de bocio y, sorprendentemente, una yoduria media muy elevada ($990 \pm 390 \mu\text{g/l}$). También estudió el agua de bebida y objetivó una concentración media de yodo de $235 \mu\text{g/l}$, un alto contenido en flúor ($1,62 \pm 0,38 \text{ mg/l}$) y gran dureza ($682 \pm 196 \text{ mg CO}_3 \text{ Ca/l}$), pero estos datos no fueron publicados (comunicación personal).

Posteriormente, nuestro grupo de trabajo tuvo oportunidad de estudiar en Asturias a varios niños saharauis con bocio evidente y, aprovechando un viaje con ayuda humanitaria, nos propusimos profundizar en el problema, efectuando un estudio completo sobre el

bocio en los escolares de la República Árabe Saharaui Democrática (RASD) siguiendo la misma metodología que hemos utilizado en Asturias desde 1982 durante el programa de erradicación del bocio endémico en esta comunidad¹.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo con la ayuda de los médicos saharauis responsables, que se llevó a cabo en diciembre de 1995 y se completó en viajes posteriores, hasta 2000. Con la colaboración del Ministerio de Salud de la RASD se visitaron sus 3 internados-escuelas, denominados "9 de junio", "12 de octubre" y "27 de febrero", donde los niños residen durante el curso escolar, en régimen de internado, a partir de los 6 años de edad. Se seleccionó de forma aleatoria a 10 escolares de cada clase, resultando una muestra de 570 escolares (escuela 9 de junio: 208 escolares; escuela 12 de octubre: 205 escolares; escuela 27 de febrero: 157 escolares). El 50,8% ($n = 290$) eran niños y el resto niñas. La edad estaba comprendida entre 7 y 16 años.

A todos los niños se les realizó la siguiente exploración:

1. Medida de peso y talla: se pesó a los niños vestidos, sin ropa de abrigo y descalzos, en una báscula Seca con una precisión de 200 g. Se les midió en las mismas condiciones, en posición de firmes, con un tallímetro de la misma marca.

2. Exploración del cuello: fue realizada en todos los casos por el mismo explorador, suficientemente entrenado, quien inspeccionó el cuello con la cabeza en posición normal, en extensión y tras la deglución. La palpación se realizó frente al niño con ambos pulgares del examinador. Se consideró que existía bocio siguiendo la definición de Pérez et al², clasificándose según sus criterios modificados por la PAHO en 5 grados (grado 0: ausencia de bocio; grado 1A: bocio palpable; grado 1B: bocio palpable y visible sólo con la cabeza en extensión y los boclos nodulares; grado 2: bocio visible con el cuello en posición normal; grado 3: bocio muy grande, reconocible a distancia. La prevalencia total de bocio es la de los grados 1, 2 y 3). Se ha mantenido esta clasificación, ya que era la vigente en aquel momento, aunque actualmente se ha simplificado en 3 grados.

3. Exploración para poder apreciar fluorosis dental. Se observaron los dientes de todos los niños para objetivar la presencia de la coloración pardusca típica de la fluorosis dental.

4. Determinaciones analíticas:

– Sangre: a uno de cada 4 niños se le realizaron determinaciones analíticas de sangre. Se obtuvo una muestra capilar mediante punción de un dedo con aguja indolora tipo Minilet, que se colocó en papel de filtro especialmente diseñado para determinaciones de T4, TSH y anticuerpos anti-TPO. Una vez secadas, las muestras se conservaron congeladas a -40 °C hasta el momento de la determinación mediante radioinmunoanálisis en el laboratorio de RIA de nuestro hospital (T4 neonatal; Coat-A-Count-DPC, Los Ángeles. Rango de normalidad entre 6 y 17,4 µg/dl; RIA-gnost TSH neonatal con valor de referencia inferior a 15 mU/l y anti-TPO según la técnica DYNO test anti-TPO (BRAHAMS Diagnostic GMBH, Berlín), validada por nuestro grupo de trabajo³.

– Orina: se recogió una muestra aislada de 5-10 ml en envase de plástico de cierre hermético y se almacenó congelada hasta su procesamiento para la determinación de yodo, que se llevó a cabo en el laboratorio de bioquímica (sección de orinas) según la técnica de Benotti y Benotti⁴, expresando los valores en µg/l.

4. Recogida de muestras de agua para su análisis, tanto de yodo (técnica de Benotti y Benotti)⁴ como de otras determinaciones, realizadas en el Departamento de Ciencias y Técnicas del Agua y del Medio Ambiente de la Escuela Superior de Ingenieros de Caminos de la Universidad de Cantabria, entre los que destacan: grado de dureza, determinado por ordenador en mg equivalentes de CaCO₃/l = 2.487 [Ca, mg/l] + 4.118 [Mg, mg/l]; flúor: método del electrodo ion-selectivo previo paso de destilación; litio por espectrometría de absorción atómica y residuo seco determinado por evaporación al calentar a 103-105 °C. Todas estas determinaciones se han realizado según las recomendaciones de la American Public Health Association publicadas en "Standard Methods for examination of water and wastewater. 19th edition, 1995".

5. Determinación de tiocianatos en orina y agua de bebida según la técnica de Aldridge⁵ modificada por Michajlovski y Langer⁶. Los valores se expresan en mg/l. Las determinaciones fueron realizadas por el laboratorio de bioquímica.

Para el procesamiento de los datos se utilizó un ordenador personal, y fueron introducidos en un programa de base de datos (Microsoft Excel 5.0). El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS/PC versión 4.0, utilizan-

TABLA 1. Prevalencia de bocio (porcentaje) global y en cada escuela. Yoduria media (desviación estándar global y por escuela)

Internado	Prevalencia de bocio (%)				Yoduria (µg/l)
	1A	1B	2	1A + 1B + 2	
9 de junio (n = 208)	29	22	5	56	992 (n = 207)
12 de octubre (n = 205)	32	17	9	58	954 (n = 205)
27 de febrero (n = 157)	30	25	6	61	919 (n = 74)
Total	30,3	21	6,8	58,1	965 ± 348 (n = 486)

zando básicamente la prueba de la χ^2 para variables cualitativas, el test de la t de Student para el análisis de la varianza (variable cualitativa y variable cuantitativa) y el coeficiente de Pearson y el de regresión para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

En los campos de refugiados de la RASD de Tindouf, la prevalencia de bocio (tiroides de grado 1 o mayor) fue del 58,1% (IC del 95%, 54-62%), objetivándose, además, una fluorosis dental casi generalizada. La distribución por grados se refleja en la tabla 1 y resulta llamativo que casi el 7% de los bocios sean de grado 2. No encontramos diferencias en el porcentaje de bocio entre los 3 internados estudiados.

La prevalencia de bocio fue significativamente mayor en las niñas (65,4%) que en los niños (51,4%) ($p < 0,001$). En la figura 2 se observa que la frecuencia de bocio en las niñas es superior a la de los niños en todas las edades, con una mayor prevalencia a los 10, 11 y 12 años, descendiendo posteriormente, a los 16 años, al 60% en las niñas y al 37% en los niños.

La yoduria media de los escolares saharauis fue de $965 \pm 348 \text{ µg/l}$ ($n = 486$ determinaciones), y no se encontraron diferencias en la eliminación del yodo en los niños con diferente grado de bocio (grado 0 = 971 µg/l ; grado 1A = 961 µg/l ; grado 1B = 954 µg/l y grado 2 = 970 µg/l). Tampoco hubo diferencias en la yoduria según el sexo, ya que los niños tenían una yoduria media de $989 \pm 340 \text{ µg/l}$ ($n = 252$) y las niñas de $937 \pm 355 \text{ µg/l}$ ($n = 233$), ni en las distintas edades de los niños estudiados.

Todas las determinaciones hormonales realizadas fueron normales y los anticuerpos antitiroideos, negativos. La media de T4 fue de $8,7 \pm 2,3 \text{ µg/dl}$, con un rango de 3,4 a 15 µg/dl en 129 determinaciones, y la media de TSH fue de $2,7 \pm 1,7 \text{ mU/l}$, con un rango de 0,1 a 12 mU/l en 129 determinaciones.

No hubo diferencias significativas entre las concentraciones de T4 y TSH de los niños de los tres internados, ni por sexos ni entre los diferentes grados de bocio. Todos estos datos se exponen en la tabla 2.

La determinación de tiocianatos en orina mostró valores muy bajos en 12 muestras escogidas al azar, datos similares a los obtenidos en una muestra aleatoria

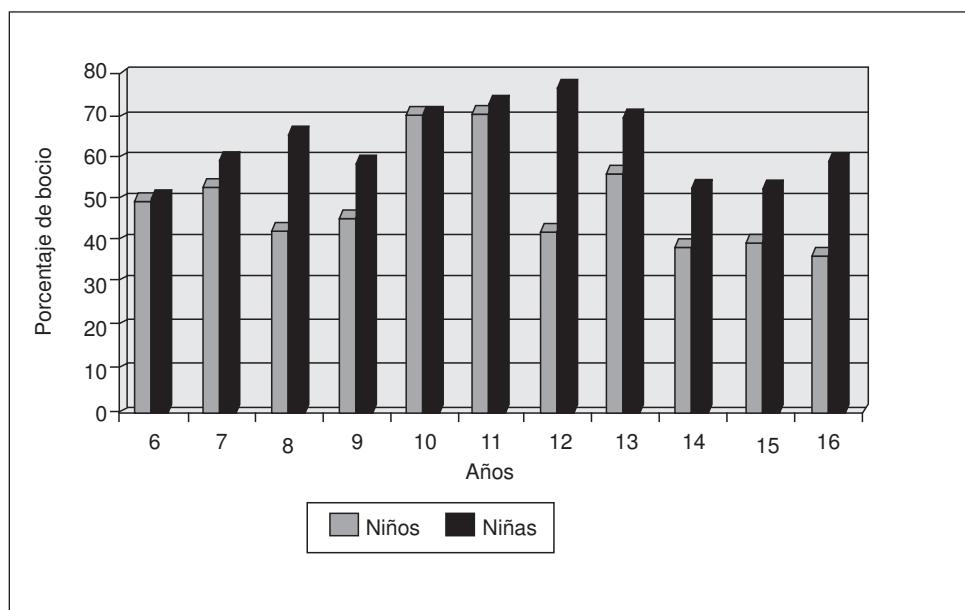


Fig. 2. Porcentaje de bocio por edad y sexo.

TABLA 2. Yoduria, T4 y TSH por escuela, por sexo y por grado de bocio

Escuela	Yoduria ($\mu\text{g/l}$) (n)	T4 ($\mu\text{g/dl}$) (n)	TSH (mU/l) (n)
9 de junio	992 (207)	8,8 \pm 2,1 (57)	2,4 \pm 1,6 (57)
12 de octubre	954 (205)	8,4 \pm 2,4 (57)	2,8 \pm 1,8 (57)
27 de febrero	919 (74)	9 \pm 1,8 (15)	3,3 \pm 1,8 (15)
Total	965 \pm 348 (486)	8,7 \pm 2,3 (129)	2,7 \pm 1,7 (129)
Sexo			
Niños	989 \pm 340 (252)	8,6 \pm 2,2 (69)	2,4 \pm 1,3 (69)
Niñas	937 \pm 355 (233)	8,7 \pm 2,5 (60)	3 \pm 2 (60)
Grado de bocio			
0	971 \pm 340	8,5 \pm 1,8 (43)	2,8 \pm 1,5 (43)
1A	961 \pm 361	10,4 \pm 2,5 (18)	2,5 \pm 1,2 (18)
1B	954 \pm 371	8,1 \pm 2,3 (37)	2,3 \pm 1,7 (37)
2	970 \pm 275	8,5 \pm 2,6 (31)	3 \pm 2,1 (31)
1A+ 1B + 2	960 \pm 355 (275)	8,7 \pm 2,6 (86)	2,6 \pm 1,8 (86)

de población de Oviedo (Asturias) (datos no publicados; tabla 3).

El análisis del agua demostró una concentración de yodo entre 180 y 400 $\mu\text{g/l}$; altas concentraciones de sales y cloruros entre 400 y 1.500 mg/l (valor guía, 25); una excesiva dureza, con valores entre 20 y 50 F (valor guía, 3); un alto contenido en flúor (0,7-1,5 mg/l); valores normales de litio y selenio; valores ligeramente elevados de residuo seco, de 2.100 mg/l (valor máximo admisible, 1.500 mg/l) e indetectables de tiocianatos, siendo absolutamente llamativas las altas concentraciones de yodo y de flúor que justifican la elevada presencia de fluorosis dental en estos niños.

DISCUSIÓN

El bocio se considera endémico cuando en una de-

terminada población de escolares su prevalencia es superior al 5%, y habitualmente expresa una deficiencia de yodo⁷. Existen muy pocos casos descritos de bocio endémico en niños en presencia de exceso de yodo⁸ y no se conoce con exactitud su causa concreta.

En 1994, al observar a un elevado número de niños saharauis con bocio, decidimos realizar un trabajo de campo para conocer el estado de nutrición de yodo y, en caso de ser deficitaria, añadir a la ayuda humanitaria aportada desde Asturias la sal yodada para erradicar la supuesta deficiencia de yodo. Al recordar la comunicación personal del Dr. Arrizabalaga (un 13% de bocio con un alto contenido de yodo en la orina y en el agua de bebida,) nos planteamos confirmar dicho estudio.

Nuestros resultados fueron más sorprendentes, al encontrar una prevalencia de bocio del 58% con una yoduria media de 965 $\mu\text{g/l}$, una función tiroidea normal, ausencia de autoinmunidad tiroidea y de antitiroideos en la orina. Por entonces, el Dr. Pezzino, de Catania (Italia), nos comunicó sus estudios en escolares saharauis⁹, donde observó una prevalencia de bocio del 28% (un 30% en niñas y un 26% en niños), una yoduria en cada campamento distribuida de la siguiente manera: Smara, 604 \pm 58 $\mu\text{g/l}$; Ausserd, 769 \pm 119 $\mu\text{g/l}$ (n = 15); El Aaiun, 587 \pm 51 $\mu\text{g/l}$ (n = 15) y Dahlia, 363 \pm 39 $\mu\text{g/l}$ (n = 22), y una concentración de yodo en el agua de bebida que en Rabuni fue de 724 $\mu\text{g/l}$, en El Aaiun de 934 $\mu\text{g/l}$ y en Dahlia de 259 $\mu\text{g/l}$. La función tiroidea fue también normal en los sujetos estudiados por este autor.

Los datos obtenidos por estos tres grupos de trabajo son bastante concordantes y describen a una población infantil escolar con bocio endémico, función tiroidea normal y un exceso de yodo ingerido demostrable por su alto contenido en el agua de bebida y en la orina.

TABLA 3. Yodo en el agua de bebida comparado con los hallados en otros lugares y tiocianatos en orina comparados con los obtenidos en Asturias (datos no publicados)

Lugar	Yodo en el agua de bebida ($\mu\text{g/l}$)	Tiocianatos en orina (media \pm DE) en mg/100 ml (n)
Tindouf (Argelia)	180-400	0,36 \pm 0,28 (12)
Asturias (España)	0-5,8	0,31 \pm 0,27 (32)
Catania	50	
Madrid	10,9	

Las características clínicas del bocio y la presentación en la muestra estudiada son similares a las encontradas en las áreas endémicas, por lo que suponíamos que la función tiroidea sería normal, dato que se comprobó obteniéndose unos valores hormonales de T4 similares a los hallados en los niños asturianos ($8,7 \pm 2,3$ frente a $7,5 \pm 2,03 \mu\text{g/dl}$) y TSH algo más elevada ($2,7 \pm 1,7$ frente a $1,2 \pm 0,95 \text{ mU/l}$). Por ello, y dada la elevada yoduria detectada, realizamos estudios de autoinmunidad tiroidea sin encontrar positividad de los anticuerpos antitiroideos en la muestra estudiada, lo que descarta la inducción de tiroiditis autoinmunitaria por el exceso de yodo, mecanismo que ha sido sugerido por diversos autores¹⁰⁻¹².

Ante la magnitud de la endemia nuestro grupo ha realizado un análisis exhaustivo de la alimentación en los campos de refugiados, sin encontrar bociógenos naturales ya que la población no consume apenas alimentos vegetales, pues no existe producción agrícola, la zona es totalmente desértica (la Hamada argelina), muy salinizada y sus habitantes se alimentan gracias a la ayuda internacional, principalmente de España. Su dieta básica consiste en cereales, legumbres, algo de carne (cabra y camello), muy poco pescado (en salazón y conserva) y, muy ocasionalmente, fruta. Así pues, podemos descartar la ingesta de flavonoides que se encuentran en frutas, vegetales y granos (sorgo, mijo) y que, por su estructura fenólica, tienen un potente efecto antitiroideo, al igual que sus metabolitos (fluoroglucinol, resorcinol, ácidos fenólicos, etc.), al provocar la inhibición de las peroxidasas bloqueando la formación hormonal y también el efecto periférico de las hormonas¹³⁻¹⁵. Ésta es la causa del bocio en amplias áreas geográficas de África central y Asia. En nuestro estudio, los datos de la inexistencia de bociógenos naturales en la alimentación del pueblo saharaui han sido confirmados por las cifras casi indetectables de tiocianatos en orina y en el agua de bebida (tabla 3).

Hemos buscado de forma exhaustiva otros compuestos provocadores o favorecedores del bocio en este segmento tan sensible de la población analizando el agua de bebida, sin que hayamos encontrado concentraciones anormales de litio ni de selenio, ya que algunos de estos elementos se han descrito como causa de bocio epidémico y cifras bajas de hormonas tiroideas¹⁶⁻¹⁸. Tras realizar un profundo estudio del

agua, observamos que su análisis meticuloso podía aportarnos alguna aproximación al problema. Es un agua de gran dureza, muy rica en sales, yodo y flúor. Conocemos desde antiguo que el bocio se relaciona con el agua dura de regiones calizas y, posteriormente, autores como Taylor¹⁹ y Murray et al²⁰ han confirmado la mayor predisposición a su aparición en las áreas de consumo de este agua de bebida, tanto en humanos como en animales de experimentación. También el flúor, el magnesio y el manganeso se han relacionado con efectos bociógenos, dadas las complejas interrelaciones que existen entre estos iones²¹. Además, creemos que las altas cifras de yodo pueden condicionar un bocio por bloqueo parcial (fenómeno de Wolff-Chaikoff en fase 2-3) en una población tan susceptible como son los niños de esa edad. El bocio esporádico endémico con una función tiroidea normal en presencia de un exceso de yodo se conoce desde hace muchos años, y se han barajado diversos factores en su patogenia (endógenos y exógenos) siendo clásicos los trabajos realizados en Hokkaido (Japón) debido al consumo de algas desecadas²². También en los EE.UU., Trowbridge et al²³ observaron bocio en niños con una excreción urinaria de yodo de $452 \mu\text{g/g}$ de creatinina, valor que indica un exceso del mismo y, sobre todo, ausencia de deficiencia yódica. Para Suzuki²⁴, es difícil demostrar que esta alta prevalencia de bocio sea debida al exceso de yodo y es más fácil adscribirlo a causas no conocidas (escape del fenómeno agudo de Wolff-Chaikoff), pero la evidencia clásica más convincente es el bocio endémico ya mencionado en Japón, donde la ingesta de altas cantidades de yodo fue confirmada por la elevada eliminación de yodo urinario.

Autores como Delange¹⁴ plantean yodurias de seguridad entre 150 y 300 $\mu\text{g/día}$ para evitar los efectos bloqueadores del yodo o la inducción de tiroiditis autoinmunitarias, aunque otros, como Pennington²⁵, creen que yodurias de hasta 1.000 μg en poblaciones occidentales no serían peligrosas. Yang et al²⁶ describieron en el año 1994, en una región de China, un 29,8% de bocio en niños asociado con un 72% de fluorosis dental, observando una excreción urinaria de yodo de $816 \mu\text{g/l}$ y de 2,08 mg de flúor. El origen de las enfermedades se atribuyó al exceso de ambos compuestos en el agua de bebida.

Quizá puedan existir otros factores favorecedores del bocio en los escolares saharauis, como la desnutrición caloricoproteica parcial de esos niños (no cuantificada en este estudio) que ingieren una escasa cantidad de proteínas y con una carencia de aminoácidos que se magnifica, además, por vivir en una región con altas temperaturas, y también la ocasional contaminación bacteriana del agua de bebida. Gaur et al²⁷ demostraron en la India, en 1989, una elevada prevalencia de bocio (29,5%) en niñas de 10 a 16 años en relación con el agua de bebida, no sólo con un alto contenido en minerales (calcio, magnesio, flúor, cloruros), sino también muy dura y contaminada.

Así pues, dado que la función tiroidea es normal y la autoinmunidad tiroidea negativa, y no hemos demostrado bociógenos alimentarios ni otros compuestos antitiroideos en el agua de bebida, sólo nos queda pensar que el origen del bocio en la población escolar estudiada se debe a algunos factores ambientales, como el área geográfica de origen marino nunca habitada hasta hace 25 años, la ingesta masiva de yodo y flúor con el agua de bebida, la probable deficiencia proteica y calórica que en poblaciones susceptibles limita la función tiroidea y la probable contaminación bacteriana ocasional.

AGRADECIMIENTO

A los Dres. José Antonio Revilla Cortezón (catedrático de ingeniería hidráulica), Ramón Collado Lara (profesor titular de tecnología del medio ambiente) y José Ramón Mira Soto (maestro de laboratorio) del Departamento de Ciencias y Técnicas del Agua y del Medio Ambiente de la Escuela Superior de Ingenieros de Caminos de la Universidad de Cantabria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado Álvarez E, Díaz Cadorniga FJ, Boix Pallarés P, Aller Granda J, Rabal Artal A, Lavilla Corcobado A. Bocio endémico en Asturias: 10 años de profilaxis con sal yodada. *Endocrinología* 1997;44:31-7.
2. Pérez C, Scrimshaw NS, Muñoz JA. Technique of endemic goiter surveys. En: World Health Organizations, editor. *Endemic goitre. Monograph series 44*. Geneva: WHO, 1960; p. 369.
3. Rodríguez Y, Prieto B, Mariscal M, Díaz-Cadorniga FJ, Saiz PA, Fernández Coto MT. Determinación de anticuerpos anti-TPO en discos de papel utilizando la técnica DYNO-test anti-TPO. *Rev Soc Esp de Bioquímica Clínica y Patología Molecular* 1996;15:20.
4. Benotti J, Benotti M, Pino S, Gardyna H. Determination of total iodine in urine, stools, diets and tissues. *Clin Chem* 1965;2:932-6.
5. Aldridge WN. The estimation of microquantities of cyanide and thiocyanate. *Analyst* 1945;70:474-6.
6. Michajlovski N, Langer P. Rhodanbildung und kropfliedender eignenschaft von nahrungsmitteln of gehalt eniger nahrungs miteln an präformierten rhodanid. *Z Physiol Chem* 1958;312:26-9.
7. Assessment of Iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2nd ed. Geneva: WHO/NHD; p. 40-1.
8. Li M, Liu DR, Qu CY, Zhang PY, Qian QD, Zhang CD, et al. Endemic goitre en Central China caused by excessive iodine intake. *Lancet* 1987;2:257-9.
9. Pezzino V, Padova G, Vigneri R, Turiano GM, Compagno L, Branca F, et al. Iodine-independent endemic goiter in Saharawi refugee camps in Southwestern Algeria. *IDD Newsletter* 1998; 14:1.
10. Dunn JT. Iodine deficiency and excess as environmental goitrogen: En: Gaitan E, editor. *Environmental goitrogenesis*. Boca Raton: CRC Press Inc., 1989; p. 139-48.
11. Delange F. Correction of iodinedeficiency: benefits and possible side effects. *Euro J Endocrinol* 1995;132:542-3.
12. Boyages SC, Blook AM, Maberly GF, Eastmen CJ, Li M, Qian QD, et al. Thyroid autoimmunity in endemic goiter caused by excessive iodine intake. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31: 453-65.
13. Gaitan E. Goitrogenes in food and water. *Annu Rev Nutr* 1990; 10:21-39.
14. Delange F. The role of goitrogenic factors distinct from iodine deficiency in the etiology of goiter. *Ann Endocrinol Paris* 1988; 49:302-5.
15. Gaitan E. Flavonoids and thyroid. *Nutrition* 1996;12:127-9.
16. Lindsay RH, Hill JB, Gaitan E, Cooksey RC, Jolley RL. Antithyroid effects of coal-derived pollutants. *J Toxicol Environ Health* 1992;37:467-81.
17. Contempre B, Dumont JE, Ngo B, Thilly CH, Diplock AT, Vanderpast J. Effect of saelenium supplementation in hypothyroid subject of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:213-5.
18. Thilly CH, Contempre B, Vanderpast J. Excess of thiocyanate and selenium deficiency: cofactors in the etiology of endemic goiter and cretinism in North Zaire. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1990;145:440-8.
19. Taylor S. Calcium as a goitrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1954;14:1412-22.
20. Murray MM, Ryle JA, Simpson BW, Wilson DC. Thyroid enlargement and other changes related to the mineral content of drinking water. (MRC memorandum n.º 181. London. H.M Stationery Office 1948). *Lancet* 1982;1,5:363-6.
21. Day TK, Powell-Jackson PR. Fluoride, water hardness and endemic goiter. *Lancet* 1972;1:1135-8.
22. Suzuki H, Higuchi T, Sawa K, Ohtaki S, Horiuchi Y. "Endemic coast goitre" in Hokkaido, Japan. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1965;50:161-76.
23. Trowbridge FL, Matovinovic J, McLaren GD, Nichaman MZ. Iodine and goiter in children. *Pediatrics* 1975;56:82-90.
24. Suzuki H. Etiology of endemic goiter and iodide excess. En: Stanbury JB, Hetzel BS, editors. *Endemic goiter and endemic cretinism*. New York: Wiley Sons Inc., 1980; p. 237-53.
25. Pennington JAT. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc* 1990;90:1571-81.
26. Yang Y, Wang X, Guo X. Effects of high iodine and high fluorine on children's intelligence and the metabolism of iodine and fluorine. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 1994;15: 296-8.
27. Gaur DR, Sood AK, Gupta VP. Goiter in school girls of the Mewat area of Haryana Indian Pediatr 1989;26:223-7.