

La erradicación de la deficiencia de yodo en España

MEASUREMENT OF URINARY IODINE: REVIEW OF TWO TECHNIQUES

Iodine is an essential nutrient for the formation of thyroid hormones. Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) is a most important health and social goal. It is necessary to provide adequate dietary iodine to prevent brain damage in the fetus and in the young infant when the brain is growing rapidly. Measurements of salt and urinary iodine thereby provide the essential elements for monitoring whether IDD is being successfully eliminated. These measurements must be carried out regularly according to the procedures described. All these procedures require internal and external quality control in order to ensure reliability of the data collected. In order to be effective, the surveillance system needs: *a)* Laboratories, for measurement of salt iodine and urinary iodine. Regional reference laboratories are important for sample exchange to ensure external quality control; and *b)* production quality assurance charts and data bases at the country level, for recording the results of the regular monitoring procedures, particularly for salt iodine, urinary iodine and neonatal TSH.

Key words: Deficiency iodine. Urinary iodine. Reference laboratories.

La medición de yodo en la orina: revisión de las técnicas

M. ESPADA SÁENZ-TORRE

Laboratorio Normativo de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Bilbao. España.

El yodo es un micronutriente esencial para la formación de hormonas tiroideas. Los trastornos causados por déficit de yodo (TDY) constituyen un gran problema de salud pública y el objetivo debe ser eliminarlos. Es necesario proporcionar una adecuada ingesta de yodo para prevenir lesiones cerebrales en el niño durante el embarazo y la lactancia, así como problemas en su desarrollo y crecimiento. Las determinaciones de yodo en sal y en orina proporcionan los elementos necesarios para monitorizar si se comienza a eliminar los TDY y deben ser realizadas periódicamente siguiendo procedimientos descritos. Todos estos procedimientos requieren controles de calidad internos y externos para asegurar la fiabilidad de los resultados obtenidos. Finalmente, para asegurar la eficacia del sistema, son necesarios: *a)* laboratorios que realicen las determinaciones de yodo urinario y de contenido de yodo en la sal, así como laboratorios de referencia que desarrollen programas de evaluación externa de la calidad, y *b)* bases de datos que recojan los resultados de los procedimientos de monitorización de yodurias, tirotropina neonatal y de yodo en sal.

Palabras clave: Deficiencia de yodo. Yodo urinario. Laboratorios de referencia.

INTRODUCCIÓN

El yodo es un micronutriente esencial para la formación de hormonas tiroideas, que son indispensables para el hombre y todos los animales. Los trastornos causados por deficiencia de yodo (TDY) constituyen un gran problema de salud pública a escala mundial, ya que son muchos los millones de individuos que viven en áreas con esta deficiencia y están repartidos por todo el planeta.

La deficiencia de yodo (DY) es la causa de deficiencia mental prevenible más frecuente en el mundo¹. De acuerdo con los datos disponibles sobre la DY, en Europa la población en mayor riesgo son las mujeres en edad fértil y sobre todo las gestantes. Se ha demostrado que las poblaciones de recién nacidos de ciudades europeas con bajo aporte de yodo presentan elevadas frecuencias de disminución transitoria de la función tiroidea (hipertirotropinemia transitoria), hecho preocupante en un período tan crítico para el desarrollo cerebral². El hipotiroidismo durante la gestación, aunque sea leve o moderado, puede afectar adversamente al feto. Asimismo se ha demostrado una clara alteración del desarrollo neuropsicológico secundaria a deficiencias tiroideas maternas leves³. Estudios previos publicados⁴ señalan que en los neonatos cuya concentración de tirotropina (TSH) en el cribado es > 5 mU/l (aun sin alcanzar el valor discriminante) presentan un leve grado de deficiencia de yodo. Estudios de los mismos autores muestran que las madres de esos niños tienen una clara deficiencia de yodo, según se comprueba por la determinación de la excreción urinaria de yodo. Estudios recientes en el País Vasco han demostrado que hay una clara deficiencia de yodo en las embarazadas estu-

Correspondencia: Dra. M. Espada.
Laboratorio Normativo de Salud Pública. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco.
M. Díaz de Haro, 58. 48010 Bilbao. Vizcaya. España.
Correo electrónico: metabobi-san@ej-gv.es

diadas que, aunque mejora en el segundo trimestre del embarazo, sigue siendo inaceptable³⁻⁷. Asimismo se realizó un estudio en una población de embarazadas utilizando los valores de TSH en recién nacidos como indicador del déficit de yodo en el embarazo, y se demostró que la suplementación con yodo ha sido efectiva⁸.

La monitorización del déficit de yodo en España a través del Programa de Cribado Neonatal de Hipotiroidismo Congénito^{9,10} señala que en la actualidad hay un déficit de yodo grado 1 (leve) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los indicadores de prevalencia de los TDY. No obstante, «leve» es un término que no implica que esa categoría sea de poca importancia, ya que se trata de un significativo problema de salud pública.

La ingesta diaria recomendada por la Organización Mundial de la Salud es de al menos 90 µg en la primera infancia (hasta los 5 años), 120 µg hasta la pubertad (6 a 12 años), 150 µg en la edad adulta y no menos de 250 µg durante el embarazo y la lactancia¹¹. Realizar una estimación absoluta de la ingesta de yodo es casi imposible, ya que la cantidad de yodo tanto en alimentos como en el agua puede variar hasta en un factor de 100^{12,13}.

La medición estándar que se utiliza habitualmente para ver la situación nutricional de yodo es la media urinaria de yodo expresada en µg/l. Así, en el País Vasco se llevaron a cabo 2 estudios en escolares utilizando este indicador en 1993 y 2000^{14,15}. Recientemente se ha publicado la Encuesta de Nutrición de la CAPV¹⁶ (ENCAV 2005), en el que las yodurias de los jóvenes de 15-18 años, si bien indican una adecuada ingesta de yodo, resultarían claramente deficitarias en caso de producirse embarazos en el subgrupo que no consume sal yodada y ligeramente deficitaria en el de las que sí la consumen. Como el yodo no puede ser almacenado en el organismo durante períodos muy prolongados, es necesario que haya un suministro regular del micronutriente. En general, el contenido originario o natural en yodo de los alimentos es escaso, salvo el de los alimentos marinos, que constituyen la fuente alimentaria natural más rica en yodo. Sin embargo, el contenido originario de yodo de un alimento puede aumentar, incluso considerablemente, durante su producción y procesamiento¹⁷. En España, los alimentos marinos y, especialmente, la sal yodada son las fuentes alimentarias más ricas en yodo.

El yodo contenido en los alimentos y el agua se encuentra predominantemente en forma de yoduro y el resto, unido orgánicamente a aminoácidos. La mayor parte del yodo que llega al aparato digestivo lo hace en forma de yoduro y éste se absorbe casi completamente¹⁸. El yodato es reducido con rapidez a yoduro, tras lo cual se absorbe casi completamente; la biodisponibilidad del yodo del yodato es virtualmente equivalente a la del yoduro^{18,19}. El yodo unido orgánicamente representa una pequeña cantidad del yodo contenido en los alimentos, se absorbe peor y se excreta en parte con las heces. Casi un 10% del yodo ingerido se elimina por las heces. Una cantidad de yodo equivalente a algo más del 90% del yodo ingerido se elimina diariamente por la orina^{18,20}.

DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN Y SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN

Es necesario proporcionar una adecuada ingesta de yodo para prevenir lesiones cerebrales en el niño durante el embarazo y la lactancia, así como problemas en su desarrollo y crecimiento¹. Para averiguar si la ingesta de yodo es adecuada o no, son necesarios los programas de monitorización y evaluación del contenido de yodo en sal, tanto en origen como en destino, junto con la utilización de los llamados indicadores de impacto, que permitan conocer la eficacia de

las acciones realizadas por los programas estatales en la población diana (escolares y embarazadas).

Las encuestas epidemiológicas para detectar TDY se basan en el estudio de dos clases de indicadores, denominados indicadores de impacto:

1. De exposición a ingestión deficitaria de yodo: se valora bioquímicamente mediante la determinación de la yoduria.

2. De impacto en la glándula tiroides: a) morfológico: se puede valorar clínicamente mediante la exploración del tamaño de la glándula o bioquímicamente por la determinación de tiroglobulina sérica; b) funcional: bioquímicamente mediante los valores plasmáticos de TSH.

El mejor indicador de impacto es el yodo urinario. Se debe realizar periódicamente las determinaciones de yodo en sal y orina siguiendo procedimientos descritos, ya que proporcionan los elementos necesarios para monitorizar si se comienza a eliminar los TDY.

Todos los programas de monitorización de yodo requieren una documentación adecuada, junto con la implantación de un sistema de garantía de la calidad en el laboratorio y utilización de controles internos y externos que aseguren la calidad y la fiabilidad de los resultados.

La garantía de la calidad incluye en la fase preanalítica la obtención, la conservación y el transporte de las muestras; la fase analítica, el análisis en el laboratorio y la evaluación de los resultados; la fase postanalítica, el tiempo de respuesta y la comunicación de resultados.

Finalmente, para asegurar la vigilancia de todo el sistema son necesarios laboratorios de referencia dentro de cada país, además de los autonómicos, que mantengan relaciones con laboratorios de otros países y recopilen las bases de datos dentro de cada país donde se recojan los resultados de los programas de monitorización realizados.

INDICADORES DE IMPACTO. YODO URINARIO

Características biológicas

En condiciones normales hay equilibrio entre la ingesta de yodo y la eliminación urinaria, y, por tanto, la determinación de yodo en orina es un buen indicador de la ingesta de yodo reciente que se ha llevado a cabo en una población determinada en el preciso momento de la recogida de las muestras de orina.

La determinación de la yoduria en la orina de 24 h es un indicador fiable de la ingestión de yodo realizada por un individuo en situación de equilibrio nutricional de yodo. Sin embargo, cuando los estudios se llevan a cabo en colectivos, resulta incómodo, muy exigente y muchas veces imposible. La determinación de la yoduria en muestras ocasionales de orina también ha demostrado ser un indicador fiable de la ingestión y del estado nutricional de yodo de las colectividades. La relación yodo/creatinina en casos de poblaciones con baja excreción de creatinina por desnutrición calórica-proteínica puede sobrestimar la ingesta de yodo²¹. Se recomienda expresar la yoduria en forma de mediana junto con los cuartiles superior e inferior (P25 y P75), ya que la excreción urinaria de yodo en las poblaciones no sigue una distribución normal.

Aspectos prácticos

Los métodos para la determinación de yodo en orina son sencillos, pero es necesario prestar atención en todas las etapas para evitar la contaminación (utilizar áreas especiales en el laboratorio, guantes, reactivos separados del resto, etc.).

En general se requieren pequeñas cantidades de orina (0,5-1,0 ml), excepto para el método de cromatografía líquida de alta resolución, para el que son necesarios 5 ml de orina, de los cuales se filtran 3 ml en los cartuchos de extracción²². Algunas veces resulta conveniente guardar un duplicado de la muestra de orina para posibles repeticiones.

Las muestras se recogen en tubos apropiados según el volumen necesario y se tapan de inmediato para evitar contaminaciones. Para la mayoría de los métodos no es necesario adicionar ningún tipo de conservante, ni siquiera refrigerar si la determinación no se realiza rápidamente. Para períodos de almacenamiento de meses, conviene refrigerarlos para evitar malos olores¹. Para la determinación por cromatografía líquida de alta resolución, se recomienda refrigerar los tubos durante 24 h y congelarlos para períodos de almacenamiento más largos²².

Se debe evitar la evaporación, ya que ese proceso causaría incrementos en la concentración. Asimismo, las muestras pueden congelarse y descongelarse varias veces, pero es necesario que la alícuota que se vaya a procesar esté totalmente descongelada antes de realizar el análisis¹.

En la actualidad se dispone de numerosos métodos analíticos que oscilan entre el método colorimétrico del ácido clórico de Zak modificado por Benotti et al²³, la técnica colorimétrica de Dunn, el método semicuantitativo descrito por Gnat et al, que permite determinaciones de yodurias agrupadas por rangos (p. ej., < 50, 50-99, 100-300, > 300 µg/l), Sandell-Kolthoff, etc., y la cromatografía líquida de Rendl²⁴.

La amplia disponibilidad actual de métodos para la determinación de yoduria permite su selección en función del grado de equipamiento de los laboratorios disponibles y de los objetivos de estudio que se planteen.

La mayor parte de los métodos (excepto la cromatografía líquida de alta resolución) están basados en el papel que tiene el yodo como catalizador en la reducción del sulfato cérico de amonio (de color amarillo) hasta sulfato ceroso de amonio (disminuye el color amarillo), todo en presencia de ácido arsenioso (reacción de Sandell-Kolthoff). Es necesaria una etapa de digestión previa utilizando persulfato amónico o ácido clórico antes de comenzar la técnica para liberar en la orina las posibles interferencias de contaminantes.

Breve descripción de métodos

Métodos colorimétricos¹

Método con persulfato amónico (método A). Se digiere una cantidad de 250-500 ml de orina con persulfato amónico a 90-110 °C. Se añaden ácido arsenioso y sulfato cérico de amonio. Se mide mediante un espectrofotómetro la disminución en el color amarillo inicial debida a la presencia de yodo, calculando su concentración mediante la realización de una curva estándar con cantidades conocidas de yodo²⁵. Este método requiere un bloque calefactor y un espectrofotómetro que se puede encontrar habitualmente en los laboratorios.

Método con ácido clórico (método B). El ácido clórico sustituye al persulfato amónico en la etapa de digestión y la determinación colorimétrica se realiza como en el método A²⁶. En este caso la desventaja es concerniente a la seguridad, ya que la mezcla química puede ser explosiva.

Otros métodos. Una modificación del método B consiste en utilizar ferroína como indicador redox y un cronómetro en lugar del espectrofotómetro para medir el cambio de color²⁷. La orina se digiere con ácido clórico y los cambios de color de las muestras se miden relacionándolos con estándares de concentración de yodo conocida. Así se agrupan las muestras por intervalos (p. ej., cerca de 50 µg/l, 50-100 µg/l, 100-200 µg/l, etc.) y se puede ajustarlas a los valores desea-

dos. Este método también se ha adaptado a la digestión con persulfato amónico. Otro método semicuantitativo está basado en la oxidación catalizada del yodo del 3,3',5,5'-tetrametilbencidina por ácido paracético/agua oxigenada, que produce compuestos coloreados reconocibles en una franja de colores que indica 3 rangos: < 100 µg/l, 100-300 µg/l y > 300 µg/l²⁸. Las sustancias que interfieren se eliminan filtrando la orina a través de precolumnas y el análisis se debe realizar en un tiempo máximo de 2 h. Un último método colorimétrico digiere las muestras con persulfato amónico en microplacas cerradas con un diseño especial y calentando a 110 °C²⁹. Las muestras se transfieren posteriormente a otra microplaca, donde tiene lugar la reacción de reducción con sulfato cérico de amonio y la lectura de color.

Cromatografía líquida de alta resolución

Se propone un método automatizado para el análisis sistemático de yodo en orina por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa por par iónico con detección electroquímica²².

Procedimiento. El método para la determinación del yodo en orina por HPLC con detección electroquímica se basa en una extracción previa del yodo de la orina con cartuchos polares y posterior separación en el cromatógrafo de los iones yoduro para formar un par iónico entre el compuesto iónico (yoduro de la orina) y el reactivo de par iónico que se añade a la fase móvil. Se forma una especie electrónicamente neutra que se puede separar en columnas de fase inversa y se detecta con detector electroquímico^{28,30}.

Muestras. La muestra procede de orina fresca espontánea. Se recogerá en un vaso de orina correspondiente a la mitad de la micción despreciando tanto el principio como el final. Se enviará al laboratorio en tubo con tapón de cierre hermético. En caso de no procesar la orina al momento, los tubos permanecerán en nevera a 4 °C hasta el momento del análisis si se va a realizar en las siguientes 24 h, o a -20 °C en tubos para guardar alícuotas de 10 ml para períodos de conservación más largos.

Preparación de la muestra. Antes de inyectar en el cromatógrafo, las muestras de orina se pasan a través de columnas polares de extracción sólida C18 Sep Pak plus. Previamente, se ha de acondicionar las columnas con 10 ml de metanol y 10 ml de agua grado HPLC. Una vez acondicionadas las columnas, se pasan por ellas 3 ml de orina. Los primeros 2 ml del eluido se desechan y el tercero se recoge. Estas operaciones de acondicionamiento y elución se automatizan usando un Vacuum Manifold. Se inyecta en el cromatógrafo 50 µl de la fracción recogida y 50 µl de los calibradores para determinación de la concentración de yodo en orina.

Análisis. El análisis cromatográfico se lleva a cabo mediante elución isocrática en columna de fase inversa integrada en horno a 35 °C a un flujo de 1 ml/min. La detección electroquímica se realiza a una diferencia de potencial de 0,10 V respecto al electrodo de referencia. La sensibilidad del detector es de 50 nA (100 mV).

Curva de calibración de yoduros. Se prepara una curva acuosa de calibración partiendo de una solución madre de IK 100 µg/ml (equivalente a 0,010 g de yoduro). Se conserva en refrigeración durante un máximo de 15 días. Se prepara una solución hija de 1 µg/ml, a partir de la cual se obtienen los estándares de 0,16, 0,4, 0,8, 1,2 y 1,6 µmol/l. Esta operación se realiza diariamente.

Cálculo de resultados. Los datos se procesan automáticamente en la estación de datos Millennium, que dispone de varios sistemas de cálculo; en este caso se usa la representación lineal por el método de ajuste de mínimos cuadrados. El cálculo de la concentración de iones yoduro de las mues-

tras se realiza comparando con la curva de calibración, representando en el eje de abscisas la concentración de los estándares de yoduro y en el eje de ordenadas, la respuesta del detector en voltios. Interpolando en la curva el valor de la altura de pico, obtenemos la concentración de yoduro correspondiente a la concentración de yodo total de la muestra. El tiempo de retención para el yodo es de 5,5 min y el tiempo de análisis para cada muestra es de 7,5 min, y se puede procesar 8 muestras/h, aproximadamente. El pretratamiento de las muestras con la elución semiautomatizada permite preparar aproximadamente 50 muestras/h.

Los resultados demuestran claramente que el método por cromatografía líquida por par iónico es preciso y exacto y una buena alternativa a los métodos colorimétricos por digestión ácida utilizados clásicamente para determinar concentraciones de yodo urinario.

Es de fácil realización y para su puesta en marcha sólo es necesario un equipo de cromatografía líquida convencional, disponible en muchos laboratorios.

La recuperación del yodo es excelente debido a la detección electroquímica en combinación con la HPLC, demostrando la ausencia completa de interferencias.

Comparado con los pocos métodos de HPLC publicados, presenta la ventaja de trabajar en modo isocrático a un flujo de 1 ml/min y con tiempos de retención más cortos (5,5 min). Ambos factores contribuyen a disminuir los costes del análisis, dados el pequeño consumo de fase móvil y la posibilidad de procesar más muestras por hora.

En este estudio se demuestra también que los resultados son comparables a los obtenidos por métodos colorimétricos por digestión ácida.

En resumen, recomendamos el empleo del método por HPLC como alternativa para la práctica sistemática por ser más sencillo y rápido y menos peligroso que los métodos por digestión ácida.

Elección del método

Los criterios para valorar los métodos para la determinación de yodo están basados en la practicabilidad, la rapidez, las exigencias técnicas, la complejidad de los instrumentos, los proveedores exclusivos, la seguridad y el coste. La posibilidad de elegir un método u otro dependerá de las necesidades locales y de los recursos existentes. Los laboratorios grandes, si tienen que procesar muchas muestras, pueden preferir métodos rápidos con una alta tecnología, mientras que para procesar menos muestras se puede elegir un método más sencillo.

Debido a los potenciales peligros del ácido clórico, el método A con persulfato amónico es el que se recomienda habitualmente. Puede ser remplazado por el método del ácido clórico, ya que la diferencia principal en la etapa de digestión consiste en la sustitución del persulfato amónico por el ácido clórico. Los resultados son comparables¹.

Sin embargo, la mayoría de los laboratorios clínicos en la actualidad han dejado atrás la preparación manual de sus reactivos (han desaparecido los vasos de precipitados, matraces aforados, etc.), ya no se realizan síntesis de reactivos como el ácido clórico, pesadas precisas (han desaparecido las balanzas de precisión en muchos de ellos), etc. La tecnología avanza y es mucho más habitual de lo que nos parece encontrarnos con equipos sencillos de cromatografía líquida compuestos por una bomba, inyector y detector electroquímico que no requieren la preparación de reactivos tan complejos.

Hoy ya hay alguna casa comercial que pone a disposición de los usuarios que lo soliciten un *kit* completo para la de-

terminación de yodo en orina que incluye un sencillo equipo de cromatografía líquida, así como la puesta a punto del método en el laboratorio.

GARANTÍA DE LA CALIDAD Y LABORATORIOS DE REFERENCIA

Fase preanalítica

El laboratorio debe suministrar las normas para obtención, conservación y envío de las muestras, por ejemplo, tipo de recipiente, volumen mínimo, conservación de la muestra, etc.

Fase analítica

Todos los laboratorios deben tener claramente definido el control de calidad interno (CIC), ya que permite detectar funcionamientos incorrectos en el sistema analítico y cuantificar esa porción de la variabilidad del resultado del análisis causada por el error aleatorio. Se realiza analizando materiales estables de concentración conocida.

La evaluación externa de la calidad se utiliza para estimar el cumplimiento de las especificaciones de exactitud y precisión, evaluar el error sistemático y facilitar las comparaciones entre laboratorios, mediante los programas externos de evaluación de la calidad (PEEC). En la actualidad, y a través de la recientemente constituida Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) con la ayuda de BIORAD, se está trabajando en la puesta en marcha de un PEEC para todos los laboratorios que realicen determinaciones de yodo en orina. Ya se ha obtenido los primeros resultados de los laboratorios de la Comunidad de Madrid (Dra. Morreale), Sevilla (Dr. Jiménez) y País Vasco (Dra. Espada), y se los considera comparables y adecuados.

Asimismo, y dentro del grupo de estudio de TDY de la SEEN, se va a desarrollar un estudio de comparabilidad de métodos.

Fase postanalítica

Tratamiento de resultados (proceso de entrada de resultados en la ficha del paciente, interferencias, tiempos de respuesta, etc.).

En la actualidad nuestros esfuerzos deberían dirigirse hacia el desarrollo de criterios/objetivos de calidad a cumplir por todos los laboratorios y hacia el desarrollo de un sistema de laboratorios de referencia acreditados para realizar los análisis de yodo en orina, que a su vez puedan supervisar y apoyar a los demás laboratorios.

Esta iniciativa es una prioridad para poder asegurar la sostenibilidad de la suficiencia de yodo.

CRITERIOS DE FUNCIONAMIENTO

La mayoría de los métodos cumplen unos criterios que revisaremos a continuación: *a)* por sistema, todos los métodos miden yodo en orina en un rango de 50-200 µg/l; *b)* con las diluciones apropiadas se puede ampliar el rango de trabajo hasta las concentraciones deseadas; *c)* el coeficiente de variación suele ser < 10% para todos los métodos; es necesario un proceso de cualificación, pero no es complicado; y *d)* habitualmente se utilizan muestras ocasionales de orina, por lo que es deseable medir en una población determinada un número suficiente de muestras para disminuir las variaciones debidas a la hidratación u otras variaciones biológicas entre individuos, así como para obtener un apropiado intervalo de confianza. En general, 30 muestras de orina de una población determinada son suficientes.

TABLA 1. Criterios epidemiológicos para valoración del estado nutricional de yodo según mediana de yoduria en escolares (Organización Mundial de la Salud)¹

Yoduria (µg/l), mediana	Ingesta de yodo	Estado nutricional de yodo
< 20	Insuficiente	Deficiencia de yodo grave
20-49	Insuficiente	Deficiencia de yodo moderada
50-99	Insuficiente	Deficiencia de yodo leve
100-199	Adecuada	Óptimo
200-299	Más que adecuada	Riesgo de hipertiroidismo inducido por yodo
≥ 300	Excesiva	Riesgo de efectos adversos (hipertiroidismo inducido por yodo, enfermedades tiroideas autoinmunitarias)

INTERPRETACIÓN

Los métodos actuales como la cromatografía líquida permiten procesar amplias series de muestras sin que el coste sea excesivamente elevado y caracterizar la distribución según los diferentes intervalos y puntos de corte. Los criterios epidemiológicos para la valoración del estado nutricional de yodo según la mediana de yoduria en escolares y su relación tanto con la ingesta como con el estado nutricional de yodo se muestran en la tabla 1.

Las frecuencias de las curvas de distribución son necesarias para una buena interpretación. Los valores de yodurias de las poblaciones no siguen habitualmente una distribución normal. Sin embargo, la mediana mejor que la media se puede usar como indicador de la tendencia central. Asimismo es aconsejable utilizar percentiles en lugar de desviación estándar.

Una mediana urinaria alrededor de 100 µg/l define una población sin déficit de yodo, por ejemplo, si al menos el 50% de la muestras se encuentra alrededor de 100 µg/l. Además, no más del 20% de las muestras deben estar alrededor de 50 µg/l. Alternativamente, el percentil 20 debe ser de al menos 50 µg/l. En adultos, una yoduria de 100 µg/l corresponde a una ingesta de yodo de aproximadamente 150 µg/l en condiciones normales.

La concentración de yodo urinario es normalmente el mejor marcador bioquímico del estado nutricional de yodo cuando se determina en una muestra adecuada y con una tecnología apropiada. Es un indicador de la ingesta de yodo en el momento de la medición, mientras que el tamaño del tiroides proporciona información de meses o incluso años. Por tanto, puede ocurrir que en algunas poblaciones de escolares encontremos una mediana adecuada de yodurias, pero el bocio persista.

Son conocidos los casos por un exceso de yodo y en particular cuando la yodación de la sal es excesiva y no se monitoriza adecuadamente³¹. La tolerancia a dosis elevadas es muy variable y muchos individuos ingieren cantidades de varios miligramos o mayores por día sin aparentes problemas.

La consecuencia epidemiológica de un exceso de yodo es el riesgo de un hipertiroidismo inducido por yodo³². Esto ocurre en individuos mayores con bocios nodulares ya existentes.

Ingestas alrededor de 300 µg/l por día no son aconsejables, sobre todo en áreas donde ha habido previamente un déficit de yodo. En esta situación muchos individuos pueden estar en riesgo de efectos adversos (hipertiroidismo inducido por yodo, enfermedades tiroideas autoinmunitarias).

En poblaciones caracterizadas por largos períodos de déficit de yodo y rápidos incrementos en la ingesta de yodo, la mediana urinaria alrededor de 200 µg/l no está recomendada por el riesgo de que induzca hipertiroidismo.

Esta condición adversa podría ocurrir durante los 5-10 años siguientes a la introducción de la sal yodada³². Más

allá de ese período, la mediana de valores alrededor de 300 µg/l no ha demostrado efectos colaterales, al menos en poblaciones con adecuada yodación de la sal.

CONCLUSIONES³³

La monitorización resulta imprescindible para eliminar y controlar los TDY.

La amplia disponibilidad actual de métodos para la determinación de yodo en orina y sal permite su selección en función del grado de equipamiento de los laboratorios y de los objetivos del estudio que se planteen.

Debería incluirse la determinación de la yoduria en el catálogo de pruebas de todos los hospitales o disponer de un sistema de envío de muestras a laboratorios de referencia.

Se debe organizar programas de evaluación externa de la calidad que garanticen la comparabilidad de resultados entre los laboratorios.

BIBLIOGRAFÍA

- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their elimination. A guide for programme managers. 2.a ed. (WHO/NHD/01.1). Geneva: WHO; 2001.
- Delange F. Iodine deficiency a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77:217-20.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341:549-55.
- Escobar del Rey F, Morreale G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología*. 1998;45:3-16.
- Arena J, Emparanza JI, Espada M, Urtiaga J, Collado V, Gomez P, et al. Déficit nutricional de yodo en la embarazada. *Boletín Epidemiológico de la CAPV*. 2002;14:11-3.
- Martul P, Grau G, Castaño L, Espada M, Rica I, Vela A, et al. Evaluación de la función tiroidea neonatal y posterior desarrollo psicomotor en relación al estado tiroideo y niveles de yodo maternos durante el embarazo. Santiago: SEEP; 2002.
- Aguayo AS, Grau G, Espada M, Aniel-Quiroga MA, Ocerin I, Vela A, et al. Estudio de yodurias, hormonas tiroideas y anticuerpos durante el embarazo. Vitoria: SEEP; 2005.
- Espada M, Arena J, Valle A, Redondo E. Suplementación con yodo en mujeres embarazadas en el País Vasco. *Química Clínica*. 2006;25.
- Monitorización del déficit de yodo en España a través del Programa de Cribado Neonatal. IV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Libro de Resúmenes. Tenerife: Comisión de Errores Metabólicos de la SEQC; 2001. p. 38.
- Espada M; Responsables de los Centros de Cribado Neonatal en España. Monitorización del déficit de yodo en España a través del Programa de Cribado Neonatal. *Química Clínica*. 2006;25.
- WHO global data base on iodine deficiency [citado 8 Jun 2006]. Geneva: World Health Organization; 2006. Disponible en: <http://www3.who.int/whosis/micronutrient>
- Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Braverman LE. Sources of dietary iodine: bread, cow's milk, and infant formula in the Boston area. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3421-4.
- Pedersen KM, Laurberg P, Nohr S, Jorgensen A, Andersen S. Iodine in drinking water varies by more than 100-fold in Denmark: importance for iodine content of infant formulas. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:400-3.
- Arrizabalaga JJ, Gaztambide S, Vázquez JA, Heguera I. Prevalencia de bocio y estado nutricional de yodo en los escolares de la comunidad autónoma vasca. *Endocrinología*. 1993;40:278-83.

15. Espada M, Marzana I, Arrizabalga J, Gaztambide S, Vázquez J. Resultados del programa de Prevención y Control de los trastornos por déficit de yodo en la CAPV. Libro de resúmenes. Bilbao: IV Congreso Sociedad Española de Nutrición Comunitaria; 2000. p. 233.
16. Larrañaga N, Amiano P, Gorostiza E, Pérez Y, Bidaurreaga J, Sarasqueta C, et al. Encuesta Nutrición 2005. Hábitos alimentarios y estado de salud de la población vasca de 4 a 18 años. Vitoria: Departamento de Sanidad. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2006.
17. Dunn JT. Sources of dietary iodine in industrialized countries. En: Delange F, Dunn JT, Glinioer D, editores. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern. New York: Plenum Press; 1993. p. 17-21.
18. Arrizabalaga JJ. Nutrición y yodo. En: Yodo y salud en el siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004.
19. Burgi H, Schaffner T, Seiler JP. The toxicology of iodate: A review of the literature. *Thyroid*. 2001;11:449-56.
20. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington: National Academy Press; 2000. p. 258-89.
21. Greenblatt DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Kochwesch J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1975;16:321-8.
22. Espada M, Marzana I, Unceta M. Evaluación de un método para la determinación de yodo en orina por Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC. *Química Clínica*. 2000;19:380-3.
23. Benotti J, Benotti N. Protein-bound iodine-total iodine and butanol-extractable iodine by partial automation. *Clin Chem*. 1963;9:408-11.
24. Rendl J, Seybold S, Borner W. Urinary iodide determined by paired-ion reversed-phase HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem*. 1994;40:908-13.
25. Pino S, Fang SL, Braverman LE. Ammonium persulfate: a new and safe method for measuring urinary iodine by ammonium persulfate oxidation. *Experimental and clinical endocrinology. Diabetes*. 1998; 106 Suppl 3:S22-7.
26. Dunn JT, Crutchfield H, Gutenkunst R, et al. Methods for measuring iodine in urine. The Netherlands: ICCIDD; 1993.
27. Dunn JT, Myers HE, Dunn AD. Simple methods for assessing urinary iodine, including preliminary description of a new rapid technique ("Fast B"). *Experimental and clinical endocrinology. Diabetes*. 1997; 106 Suppl 3:S10-2.
28. Rendl J, Bier D, Groh T, Reinert C. Rapid urinary iodide test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1007-12.
29. Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, Karmarkar MG, Irie M. A newly developed method for determination of urinary iodine. *Clin Chem*. 2000; 46:529-36.
30. Lookabaugh M, Krull IS, La Course WR. Determination of iodide and thiosulfate by paired-ion, reversed-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical and conductimetric detection. *J Chromatogr*. 1987;387:301-12.
31. Delange F, De Benoist B, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency disorders by iodized salt. *Thyroid*. 1999;86:545-56.
32. Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. En: Delange F, Fisher D, Malvaux P, editores. *Pediatric thyroidology*. Basel: S Karger; 1985. p. 369-93.
33. Espada M. Aspectos metodológicos en la medición del yodo. En: *Jornada sobre yododeficiencia. La yododeficiencia en la actualidad*. Córdoba: Prous Science; 2005.